

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-255813

(43)Date of publication of application : 11.09.2002

(51)Int.Cl.

A61K 31/4245
A61P 3/10
A61P 7/08
A61P 9/10
A61P 13/12
A61P 25/00
// C07D271/06
C07D413/04

(21)Application number : 2001-058790

(71)Applicant : FUSO PHARMACEUTICAL
INDUSTRIES LTD

(22)Date of filing : 02.03.2001

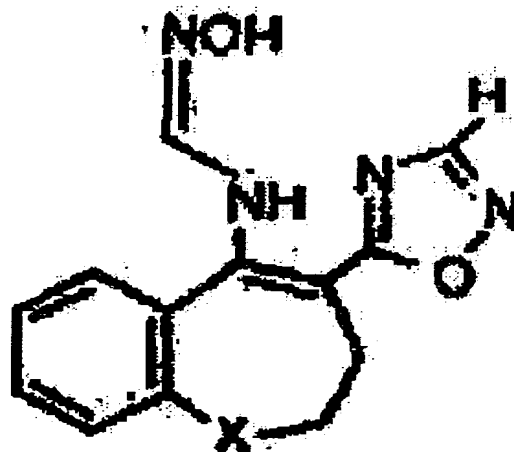
(72)Inventor : HIROTA TAKASHI
SASAKI KENJI
OKUDA KENSUKE
MATSUKAWA AKIRA
SEGAWA TOMOKAZU
YAMAMOTO TOMOSHI

(54) INHIBITOR OF FORMATION OF MODIFIED PROTEIN AND METHOD

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a composition for inhibiting the formation of modified proteins, in further detail, the composition for inhibiting the formation of the modified proteins such as advanced glycation end products (hereinafter referred to as AGEs) or advanced lipoxidation end products (hereinafter referred to as ALEs) produced by reacting proteins with a carbonyl compound under nonenzymic conditions.

SOLUTION: This inhibitor of the formation of the modified proteins is a foramidoxime derivative of the following general formula 1 [in the formula 1, X is oxygen atom, sulfur atom or an alkylene group] having an oxadiazole group or its pharmacologically acceptable salt.



BEST AVAILABLE COPY

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

11.04.2005

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or

application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開 2002-255813

(P 2002-255813 A)

(43) 公開日 平成14年9月11日 (2002. 9. 11)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	FI	テーマコード (参考)
A 61 K	31/4245	A 61 K	31/4245 4C056
A 61 P	3/10	A 61 P	3/10 4C063
	7/08		7/08 4C086
	9/10		9/10
	13/12		13/12
審査請求 未請求 請求項の数 21 OL		(全 38 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2001-58790 (P2001-58790)	(71) 出願人	000238201 扶桑薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町1丁目7番10号
(22) 出願日	平成13年3月2日 (2001. 3. 2)	(72) 発明者	廣田 喬 岡山県岡山市津島福居2丁目19-21
		(72) 発明者	佐々木 健二 岡山県岡山市福泊172-12
		(72) 発明者	奥田 健介 岡山県岡山市久米332-3
		(72) 発明者	松川 晃 大阪府堺市浜寺昭和町3-407-3
		(74) 代理人	100065868 弁理士 角田 嘉宏 (外2名)

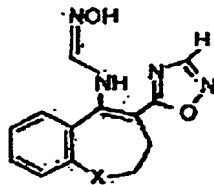
最終頁に続く	
--------	--

(54) 【発明の名称】 蛋白修飾物生成抑制剤および方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 蛋白修飾物生成抑制組成物に関し、更に詳しくは、非酵素的条件下にカルボニル化合物と反応することによって生じる糖化最終生産物 (advanced glycation end products、以下、「AGEs」と称する)、脂質酸化最終生産物 (advanced lipoxidation end products、以下、「ALEs」と称する) 等の蛋白修飾物の生成を抑制する組成物の提供。

【解決手段】 下記一般式1で示すオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体又は薬理的に許容されるそれらの塩である蛋白修飾物生成抑制剤。



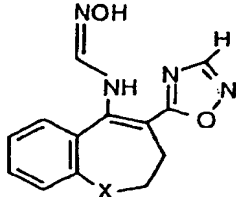
【式1中、Xは、酸素原子、イオウ原子又はアルキレン基である】

1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 化 1 の一般式で示すオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体または薬理学的に許容されるそれらの塩である蛋白修飾物生成抑制剤。

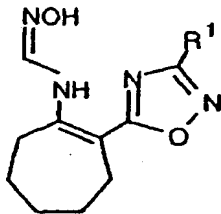
【化 1】



化 1 に於いて、X は、酸素原子、イオウ原子またはアルキレン基である。

【請求項 2】 化 2 の一般式で示すオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体または薬理学的に許容されるそれらの塩である蛋白修飾物生成抑制剤。

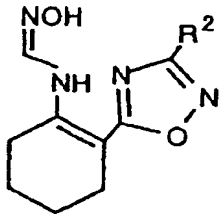
【化 2】



化 2 に於いて、R¹ は、水素原子、アルキル基、フェニル基、ハロゲン化フェニル基、およびアルキルフェニル基から選択される基である。

【請求項 3】 化 3 の一般式で示すオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体または薬理学的に許容されるそれらの塩である蛋白修飾物生成抑制剤。

【化 3】

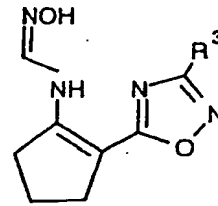


化 3 に於いて、R² は、水素原子、アルキル基、フェニル基、フルオロフェニル基およびアルキルフェニル基から選択される基である。

【請求項 4】 化 4 の一般式で示すオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体または薬理学的に許容されるそれらの塩である蛋白修飾物生成抑制剤。

【化 4】

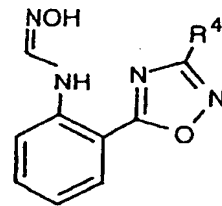
2



化 4 に於いて、R³ は、水素原子、フェニル基、ハロゲン化フェニル基およびアルキルフェニル基から選択される基である。

【請求項 5】 化 5 の一般式で示すオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体または薬理学的に許容されるそれらの塩である蛋白修飾物生成抑制剤。

【化 5】



化 5 に於いて、R⁴ は、水素原子、アルキル基、フェニル基、ハロゲン化フェニル基およびアルキルフェニル基から選択される基である。

【請求項 6】 前記蛋白修飾物が、AGEs、ALEs およびこれらの組合せよりなる群から選択されるものである請求項 1 乃至 5 の何れかに記載の蛋白修飾物生成抑制剤。

【請求項 7】 前記蛋白修飾物が AGEs である請求項 6 記載の蛋白修飾物生成抑制剤。

【請求項 8】 前記 AGEs がペントシジンである請求項 7 記載の蛋白修飾物生成抑制剤。

【請求項 9】 請求項 1 乃至 8 の何れかに記載の蛋白修飾物生成抑制剤またはそれらの組合せを有効成分として含む蛋白修飾物生成抑制組成物。

【請求項 10】 請求項 1 乃至 8 の何れかの蛋白修飾物生成抑制剤またはそれらの組合せが固定化された担体。

【請求項 11】 請求項 10 に記載の担体を含む蛋白修飾物生成抑制組成物。

【請求項 12】 腹膜透析に於いて蛋白修飾物の生成を抑制するための請求項 9 または 11 に記載の蛋白修飾物生成抑制組成物。

【請求項 13】 血液透析に於いて蛋白修飾物の生成を抑制するための請求項 9 または 11 に記載の蛋白修飾物生成抑制組成物。

【請求項 14】 請求項 9、11 または 12 に記載の蛋白修飾物生成抑制組成物またはそれらの組合せを含む腹膜透析液。

【請求項 15】 請求項 9、11 または 13 に記載の蛋白修飾物生成抑制組成物またはそれらの組合せを含むことを特徴とする血液透析液。

【請求項 16】 請求項 9 または 11 に記載の蛋白修飾物生成抑制組成物またはそれらの組合せを液体試料と接触させる工程を含む、液体試料のカルボニル化合物含有量を低減させる方法。

【請求項 17】 請求項 9 または 11 に記載の蛋白修飾物生成抑制組成物またはそれらの組合せを、患者血液または腹膜透析液と接触させる工程を含む蛋白修飾物の生成抑制方法。

【請求項 18】 請求項 9 または 11 に記載の蛋白修飾物生成抑制組成物またはそれらの組合せが充填された蛋白修飾物生成抑制用カートリッジ。

【請求項 19】 請求項 9 または 11 に記載の蛋白修飾物生成抑制組成物またはそれらの組合せが充填された、腹膜透析用または血液透析用の蛋白修飾物生成抑制用カートリッジ。

【請求項 20】 請求項 18 に記載の蛋白修飾物生成抑制用カートリッジに腹膜透析液を導入する工程と、該カートリッジから腹膜透析液を回収する工程とを含むカルボニル化合物含有量を低減させた腹膜透析液の調製方法。

【請求項 21】 請求項 18 に記載の蛋白修飾物生成抑制用カートリッジに血液透析液を導入する工程と、該カートリッジから血液透析液を回収する工程とを含むカルボニル化合物含有量を低減させた血液透析液の調製方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 この発明は、蛋白修飾物生成抑制組成物に関し、更に詳しくは、非酵素的条件下にカルボニル化合物と反応することによって生じる糖化最終生産物 (advanced glycation end products、以下、「AGEs」と称する)、脂質酸化最終生産物 (advanced lipid oxidation end products、以下、「ALEs」と称する) 等の蛋白修飾物の生成を抑制する組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 糖化反応 (グリケーション) とは、ペプチドや蛋白質等のアミノ基と還元糖等のカルボニル基との非酵素的反応から始まる一連の反応 (メイラード反応 (Maillard, L. C. ; Compt. Rend. Soc. Biol., 72, 599, 1912)) をいい、初期段階と後期段階に大別することができる。初期段階は糖の濃度と反応時間とに依存する可逆反応であり、前記アミノ基と前記カルボニル基とが非酵素的に反応して Schiff 塩基を生成し、さらにアマドリ転位によりアマドリ化合物を形成する。後期段階では初期段階で生成したアマドリ化合物が非可逆的に脱水、縮合、環状化、酸化、断片化、重合、転位等を受け、最終的に AGEs と呼ばれる蛋白修飾物を形成する。後期段階に於いては、3-デオキシグルコソン (以下、「3-DG」と称する)、グリオキサールおよびメチルグリオキサール (以下、「MG」と称する) 等の反

応性の高いジカルボニル化合物が中間体として形成される。この中間体またはその他の中間体がさらに蛋白質と反応し、多くの場合蛋白質のリジン残基やアルギニン残基等が修飾された AGEs を生成する。

【0003】 また、酸化ストレス下では、生体内に豊富に存在する糖、脂質、アミノ酸、アスコルビン酸等は活性酸素種等により酸化を受け、反応性の高いカルボニル化合物へと変化する。糖質、アスコルビン酸等が酸化反応の結果生じる、グリオキサール、メチルグリオキサール、アラビノース、グリコールアルデヒドおよび酸化アスコルビン酸などのいくつかの化合物は AGEs の前駆物質となる。これらの前駆物質はいずれもカルボニル基を有しており、蛋白のアミノ基と非酵素的に反応して Schiff 塩基を生成して AGEs を形成する (Miyata, T. et al. ; Kidney Int., 55, 389-399, 1999)。

【0004】 一方、酸化ストレス下では脂質過酸化も進行し、マロンジアルデヒド、ヒドロキシノネナールおよびアクロレインのような、様々なカルボニル化合物が形成される (Esterbauer, H. et al. ; Free Radic. Biol. Med., 11, 81-128, 1991; Uchida, K. et al. ; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 4882-4887, 1998)。これらのカルボニル化合物も蛋白質のアミノ基等と強力に反応し、マロンジアルデヒドリジンやヒドロキシノネナール修飾物等の ALEs と呼ばれる蛋白修飾物を形成する (Miyata, T. et al. ; Kidney Int., 55, 389-399, 1999; Miyata, T. et al. ; Nephrol. Dial. Transplant., 12, 255-258, 1997; Miyata, T. et al. ; Kidney Int., 51, 1170-1181, 1997)。更に、セリンやスレオニンなどのアミノ酸も酸化によりアクロレイン、グリオキサールなどのカルボニル化合物を形成し、アクロレイン修飾物等の AGEs や ALEs を形成する (Anderson, M. M. et al. ; J. Clin. Invest., 99, 424-432, 1997)。多くのカルボニル化合物は酸化的経路で生成されるが、3-DG のように非酸化的経路を経て生成されるカルボニル化合物も存在する。

【0005】 公知の AGEs 生成経路として、1) Schiff 塩基、アマドリ化合物から 3-DG を経由する経路、2) Schiff 塩基が酸化的にグリコールアルデヒド-アルキルイミンへ変化し、アルドアミンを経て AGEs に至る経路、3) アルドアミンがグリオキサールモノアルキルイミンを経て AGEs に至る経路、4) アマドリ化合物から 2, 3-エンジオールを経て生成されるメチルグリオキサールを中間体とする経路、5) その他等がある。最近、AGEs の 1 つであるカルボキシメチルリジンが不飽和脂肪酸の脂質酸化反応の結果生じるグリオキサールによって第 3 経路を介して生成することが明らかになり、糖化・酸化反応と脂質酸化反応が共通の基盤で起こっていると考えられる。

【0006】 以上のように、糖、脂質、アミノ酸およびアスコルビン酸から酸化的、非酸化的経路により生成さ

れたカルボニル化合物は、蛋白を非酵素的に修飾して最終的にAGEsやALEs等の蛋白修飾物を形成するに至る。特に、複数の反応経路を経て生成されたカルボニル化合物により蛋白修飾反応が亢進している状態をカルボニル過剰による蛋白修飾、すなわち、カルボニルストレスと呼んでいる。

【0007】公知のAGEsとしては、ペントシジン (Sell, D. R. et al. ; J. Biol. Chem., 264, 21597-21602, 1989)、クロスリン (Nakamura, K. et al. ; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 15, 992-994, 1992、Ienaga, K. et al. ; Contrib. Nephrol., 112, 42-51, 1995、Hirata, C. et al. ; Biochem. Biophys. Res. Commun., 236, 712-715, 1997)、X1 (フルオロリンク)、ピロピリジン (Hayase, F. et al. ; Biosci. Biotech. Biochem., 58, 1936-1937, 1994)、ピラリン (Njoroge, F. G. et al. ; Carbohydr. Res., 167, 211-220, 1987、Hayase, F. et al. ; J. Biol. Chem., 264, 3758-3764, 1989、Miyata, S. et al. ; J. Clin. Invest., 89, 1102-1112, 1992)、カルボキシメチルリジン (Ahmed, M. U. et al. ; J. Biol. Chem., 261, 4889-4894, 1986)、イミダゾロン化合物 (Hayase, F. et al. ; Biosci. Biotech. Biochem., 59, 1407-1411, 1995、Uchida, K. et al. ; FEBS Lett., 410, 313-318, 1997)、カルボキシエチルリジン (Ahmed, M. U. et al. ; Biochem. J., 324, 565-570, 1997)、メチルグリオキサールダイマー (Brinkmann, E. et al. ; J. Chem. Soc. Perkin. Trans., 2, 1-2, 1995、Wells-Knecht, K. J. et al. ; Nephrol. Dial. Transplant., 11 (Suppl. 5), 41-47, 1996)、グリオキサールダイマー (Wells-Knecht, K. J. et al. ; J. Org. Chem., 60, 6246-6247, 1995、Wells-Knecht, K. J. et al. ; Nephrol. Dial. Transplant., 11 (Suppl. 5), 41-47, 1996)、イミダゾリジン (Nagaraj, R. H. et al. ; J. Biol. Chem., 271, 19338-19345, 1996) およびアルグピリミジン (Shipanova, I. N. et al. ; Arch. Biochem. Biophys., 334, 29-36, 1997) 等が知られている。

【0008】現在クローニングされているAGEs受容体として、RAGE (Neeper, M. et al. ; J. Biol. Chem., 267, 14998-15004, 1992、Schmit, A. M. et al. ; J. Biol. Chem., 267, 14987-14997, 1992)、マクロファージスカベンジャー受容体クラスA (Suzuki, H. et al. ; Nature, 386, 292-295, 1997、Komada, T. et al. ; Nature, 343, 531-535, 1990)、ガレクチン3 (Vlassara, H. et al. ; Molecular Medicine, 1, 634-646, 1995)、OST-48 および 80K-H 等がある (Suzuki, H. et al. ; Nature, 386, 292-295, 1997、Vlassara, H. et al. ; Molecular Medicine, 1, 634-646, 1995)。

【0009】血管組織においてAGEsがRAGE (免疫グロブリンスーパーファミリーに属する細胞膜貫通型

蛋白質) に結合すると、細胞内で活性酸素が生成し、p21ras/MAPK経路が活性化され (Lander, H. M. et al. ; J. Biol. Chem., 272(28), 17810-17814, 1997)、これにより転写因子NF- κ B活性化が誘導され、VCAM-1等の血管障害関連因子の発現が誘導されることが報告されている (Chappey, O. et al. ; Eur. J. Clin. Invest., 27, 97-108, 1997、Lander, H. M. et al. ; J. Biol. Chem., 272, 17810-17814, 1997)。また、AGEsはRAGEを介して、微小血管の内皮細胞の増殖を制御し、恒常性維持に重要な役割を果たしている周皮細胞の増殖を抑制するとともに、毒性効果を発揮することが報告されている (Yamagishi, S. et al. ; Biochem. Biophys. Res. Commun., 213, 681-687, 1995)。さらに、AGEsはRAGEを介して、微小血管の内皮細胞に直接的に作用し血管新生を促進すること、PGI₂の産生を阻害して血栓傾向となること (Yamagishi, S. et al. ; FEBS Lett., 384, 103-106, 1996) が報告されている。その他、AGEsやALEs等の生理活性として、メサンギウム細胞の基質産生の亢進、単球遊走能の亢進、マクロファージからの炎症性サイトカインの放出、滑膜細胞のコラゲナーゼ産生促進、破骨細胞の活性化、血管平滑筋の増殖作用、血小板凝集の促進、NO活性とその平滑筋弛緩反応の抑制が報告されている (Doi, T. et al. ; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 2873-2877, 1992、Miyata, T. et al. ; J. Am. Soc. Nephrol., 9, 1723-1735, 1998、Miyata, T. et al. ; J. Clin. Invest., 93, 521-528, 1994、Iida, Y. et al. ; Biochem. Biophys. Res. Commun., 201, 1235-1241, 1994、Miyata, T. et al. ; J. Clin. Invest., 98, 1088-1094, 1996、Satoh, H. et al. ; Biochem. Biophys. Res. Commun., 111-115, 1997、Hangaishi, M. et al. ; Biochem. Biophys. Res. Commun., 248, 285-292, 1998、Miyata, T. et al. ; J. Am. Soc. Nephrol., 8, 260-270, 1997)。

【0010】AGEsが関与する疾患として、1) 糖尿病合併症である腎症 (Horie, K. et al. ; J. Clin. Invest., 100(12), 2995-3004, 1997、Makino, H. et al. ; Kidney Int., 48(2), 517-526, 1995、Miyata, S. et al. ; J. Clin. Invest., 89(4), 1102-1112, 1992、Niwa, T. et al. ; J. Clin. Invest., 99(6), 1102-1112, 1997)、神経障害 (Sugimoto, K. et al. ; Diabetologia, 40(12), 1380-1387, 1997)、網膜症 (Lu, M. et al. ; J. Clin. Invest., 101(6), 1219-1224, 1998、Yamagishi, S. et al. ; Biochem. Biophys. Res. Commun., 213(2), 681-687, 1995) および白内障、2) 動脈硬化 (Park, L. et al. ; Nat. Med., 4(9), 1025-1031, 1998、Wang, X. Y. et al. ; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95(13), 7643-7647, 1998、Bucala, R. et al. ; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 9441-9445, 1994、Kume, S. et al. ; Am. J. Pathol., 147, 654-667, 1995)、3) 透析合併症である透析アミロイドーシス (Miy

ata, T. et al. ; J. Clin. Invest., 92, 1243-1252, 1993、Miyata, T. et al. ; J. Clin. Invest., 93, 521-528, 1994、Miyata, T. et al. ; Kidney Int., 49, 538-550, 1996、Iida, Y. et al. ; Biochem. Biophys. Res. Commun., 201, 1235-1241, 1994、Miyata, T. et al. ; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93, 2353-2358, 1996、Miyata, T. et al. ; Biochemistry, 33, 12215-12221, 1994) および腹膜透析患者における腹膜硬化症、

4) 中枢神経疾患であるアルツハイマー病 (Smith, M. A. et al. ; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91(12), 5710-5714, 1994、Yan, S. D. et al. ; Nature, 382, 685-691, 1996、Kimura, T. et al. ; Neurosci. Lett., 219, 95-98, 1996、Horie, K. et al. ; Biochem. Biophys. Res. Commun., 236, 327-332, 1997)、ピック病およびパーキンソン病、5) リウマチ性関節炎 (Miyata, T. et al. ; Biochem. Biophys. Res. Commun., 244, 45-49, 1999)、6) 日光弾性線維症、7) 老化、8) 腎不全 (Makita, Z. et al. ; N. Engl. J. Med., 325, 836-842, 1991、Miyata, T. et al. ; J. Clin. Invest., 92, 1243-1252, 1993) 等が知られている。その他、糖尿病の場合、血管内皮由来の血管拡張が AGEs によって障害されること (Bucala, R. et al. ; J. Clin. Invest., 87, 432-438, 1991)、AGEs が腎硬化を促進させる (Vlassara, H. et al. ; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 11704-11708, 1994) こと等が報告されている。

【0011】以上のことから、AGEs を初めとする蛋白修飾物は、直接的にまたは受容体を介して生体に悪影響を与えることが明らかとなっている。

【0012】一方、腎機能が低下するに従って、血中の AGEs の濃度が上昇することが知られている。腎機能低下により、分子量 5 kDa 以下と考えられるカルボニル化合物は濾過されず、体内に蓄積する。ペントシジンやピラリン等の場合、遊離型も存在するが、血清アルブミン等の蛋白結合型が大部分を占めている (Miyata, T. et al. ; J. Am. Soc. Nephrol., 7, 1198-1206, 1996、Miyata, T. et al. ; Kidney Int., 54, 1290-1295, 1999、Miyata, T. et al. ; Kidney Int., 51, 880-887, 1997、Odani, H. et al. ; Biochem. Biophys. Res. Commun., 224, 237-241, 1996)。また、血中ペントシジン濃度は糸球体濾過機能の影響を強く受けるという報告がある (Sugiyama, S. et al. ; J. Am. Soc. Nephrol., 9, 1681-1688, 1998、Jadoul, M. et al. ; Kidney Int., 55, 2487-2492, 1999)。この様に、AGEs はその大部分が腎において処理され、健康時には血中濃度は低く保たれているが、腎機能が低下すると尿毒症毒素 (uremic toxin) として慢性的生物活性をもたらすようになる。

【0013】透析療法によって遊離型のものは除去されるが、蛋白結合型のものや分子内架橋を形成するものは

除去することは出来ない (Miyata, T. et al. ; Kidney Int., 49, 1304-1313, 1996)。従って、腎不全期間の経過と共に蛋白修飾物の生体内蓄積量は増加する。また、生体内で糖が反応する基本的な過程以外に食品中から供給される遊離型 AGEs や、生体内で既に形成されたアマドリ化合物などから形成される活性の強い 3-DG、グリオキサール、MG などの中間体が次々に蛋白と反応し、AGEs の産生を促進することが認められている。また、血液は透析膜と接触することによって、補体系や白血球の活性化などの様々な影響を受け、フリーラジカルの産生亢進へとつながる等、透析療法そのものによる酸化の亢進も存在し、AGEs 生成の一因となっている。ゆえに、透析療法での対策としては透析導入の初期からこれらの遊離型物質の除去を図り、結合型の AGEs 形成を極力抑制することが重要であり、上記のように結合型の AGEs を透析療法によって除去することは困難であるので、透析療法では蛋白修飾物の生成を抑制する薬物の開発が希求されている。

【0014】また、腎機能に起因するばかりではなく、腎不全に伴う抗酸化防御機構の低下も蛋白修飾物の蓄積に関与していると考えられる。腎不全患者では、血中還元型グルタチオンに対する酸化型グルタチオンの上昇 (Canestrari, F. et al. ; Acta Haematol., 91, 187-193, 1994)、グルタチオン依存酵素群の活性低下、保存期腎不全全血漿グルタチオンペルオキシダーゼの低下 (Ueda, Y. et al. ; Biochem. Biophys. Res. Commun., 245, 785-790, 1998)、全血中グルタチオンの低下 (Canestrari, F. et al. ; Acta Haematol., 91, 187-193, 1994)、ならびに血漿セレン濃度の低下に対する血漿スーパーオキシドジスムターゼの活性上昇 (Richard, M. J. et al. ; Nephron, 57, 10-15, 1991) といった抗酸化能の不均衡が示唆されている (Jadoul, M. et al. ; Kidney Int., 55, 2487-2492, 1999)。

【0015】また、一般に慢性腎不全の患者では、高血糖の有無に関わらず血中や組織中に反応性の高いカルボニル化合物や AGEs が著しく蓄積していることが報告されている (Miyata, T. et al. ; Kidney Int., 51, 1170-1181, 1997、Miyata, T. et al. ; J. Am. Soc. Nephrol., 7, 1198-1206, 1996、Miyata, T. et al. ; Kidney Int., 54, 1290-1295, 1998、Miyata, T. et al. ; J. Am. Soc. Nephrol., 9, 2349-2356, 1998)。腎不全においては、非酵素的化学反応によりカルボニル化合物が高負荷の状態 (カルボニルストレス) となり、蛋白質修飾が亢進される病態が存在しており、糖・脂質からカルボニル化合物が生成され蛋白質を修飾するためであると考えられる (Miyata, T. et al. ; Kidney Int., 55, 389-399, 1999)。ゆえに、様々な要因によって生じる蛋白修飾物の生成を抑制することが、組織障害の軽減につながり、AGEs 等の蛋白修飾物質が関与する病態を予防および治療することができる。

【0016】慢性腎不全患者に行われる透析には、血液透析と腹膜透析がある。腹膜透析の場合、血中の老廃物は腹膜を通して腹膜透析液中に排泄される。高浸透圧の腹膜透析液（グルコース、イコデキストリンまたはアミノ酸等を含有する）は、腎不全患者の血中に蓄積した反応性の高いカルボニル化合物（例えば腎不全患者の血中に酸化ストレスに伴って蓄積する、炭水化物に由来するカルボニル化合物（アラビノース、グリオキサール、メチルグリオキサール、3-デオキシグルコゾン）、アスコルビン酸に由来するカルボニル化合物（デヒドロアスコルビン酸）、脂質に由来するカルボニル化合物（ヒドロキシノネナール、マロンジアルデヒド、アクロレイン））を、腹膜を介して腹腔内の腹膜透析液中に集める作用がある。また、腹膜透析液の滅菌や保存中に、反応性の高いカルボニル化合物（3-デオキシグルコゾン、5-ヒドロキシメチルフルフラール、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、グリオキサール、メチルグリオキサール、レブリン酸、フルフラール、アラビノースなどのカルボニル化合物）が腹膜透析液中に生成することが知られている（Richard, J. U. et al. ; *Fund. Appl. Toxicol.*, 4, 843-853, 1984）。そのため腹膜透析液中の前記カルボニル化合物濃度は上昇し、蛋白修飾物質の生成が亢進する。その結果、腹膜の機能が低下し、除水能の低下や腹膜硬化症への進展に関与すると考えられる。（Miyata, T. et al. ; *Kidney Int.*, 58, 425-435, 2000、Inari, R. et al. ; *FEBS Lett.*, 463, 260-264, 1999、Combet, S. et al. ; *J. Am. Soc. Nephrol.*, 11, 717-728, 2000）。

【0017】実際に腹膜透析患者においては、導入されたグルコースによって腹腔内がカルボニルストレス状態となっていることは、内皮および中皮の免疫組織学的検討から証明されている（Yamada, K. et al. ; *Clin. Nephrol.*, 42, 354-361, 1994、Nakayama, M. et al. ; *Kidney Int.*, 51, 182-186, 1997、Miyata, T. et al. ; *Kidney Int.*, 58, 425-435, 2000、Inari, R. et al. ; *FEBS Lett.*, 463, 260-264, 1999、Combet, S. et al. ; *J. Am. Soc. Nephrol.*, 11, 717-728, 2000）。この様に、透析患者においてもカルボニル化合物による蛋白修飾物の生成が腹膜の形態学的変化およびこれに伴う機能（除水能）の低下の原因となっていることが推測されており、その改善方法の提供が求められている。

【0018】以上の事実と腎不全をはじめとする種々の病態を考え合わせると、カルボニル化合物蓄積がAGEs産生亢進の原因の1つであると考えられ（Miyata, T. et al. ; *Nephrol. Dial. Transplant.*, 12, 255-258, 1997、Miyata, T. et al. ; *Kidney Int.*, 51, 1170-1181, 1997）、AGEsの産生を抑制することが、AGEsが関連する病態に対し有効であると考えられる。

【0019】代表的なAGEs生成阻害薬としてアミノグアニジンがある。アミノグアニジンはグルコース、シ

ッフ塩基やアマドリ生成物から生成される3-DGなどのジカルボニル化合物と反応してチアゾリンを形成することによってAGEs生成を阻害すると考えられている。糖尿病モデル動物を用いた解析では、糖尿病性腎症（Edelstein, D. et al. ; *Diabetologia*, 35, 96-101, 1992）、網膜症（Hammes, H. P. et al. ; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 11555-11561, 1991）および白内障（Matsumoto, K. et al. ; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 241, 352-354, 1997）の進展を遅延させる効果が確認されている。他に、この種に属する化合物としてピリドキサミン誘導体（ピリドリン）がある。また、OPB-9195（（±）2-イソプロピリデンヒドラゾノ-4-オキソ-チアゾリジン-5-イルアセトアニリド）はヒドラジンの窒素原子がカルボニル基と反応して安定な構造を形成し、遊離または蛋白に結合した反応性カルボニルを捕捉することにより（Nakamura, S. et al. ; *Diabetes*, 46, 895-899, 1997）、*in vitro*でAGEsのみならずALEsの生成も抑制する。メトホルミンやブホルミン等のビグアニド化合物もカルボニル化合物を捕捉できるため、（Beisswenger, P. J. et al. ; *Diabetes*, 48, 198-202, 1999）AGEs生成阻害薬として利用できる可能性がある。さらに、AGEsの特徴である架橋形成を破壊する架橋形成阻害薬、アマドリ化合物を分解する酵素（アマドリネース）等の提案もされている。

【0020】一方、カルボニル化合物を消去することにより、AGEsやALEsの生成を阻害する可能性も検討されている。カルボニル化合物の消去にはいくつかの酵素や酵素的経路が存在し、例えばアルドース還元酵素、アルデヒドデヒドロゲナーゼやグリオキサラーゼ経路が挙げられるが（Thornalley, P. J. et al. ; *Endocrinol. Metab.*, 3, 149-166, 1996）還元型グルタチオン（GSH）やNAD(P)Hなどのレドックス補酵素はこれらの経路の活性に重要な要素である。これらの消去系の低下は同時に多数のカルボニル化合物の上昇につながる。メチルグリオキサール、グリオキサールなどのカルボニル化合物はGSHのチオール基と反応し、結果的にグリオキサラーゼにより代謝される。NAD(P)Hはグルタチオン還元酵素を活性化し、GSHレベルを上昇させる。すなわち、細胞内レドックス機構の不均衡によるGSHおよびNAD(P)Hの低下によりカルボニル化合物の消去系が阻害され、AGEsやALEsの蓄積につながると考えられる。また、糖尿病においては、高血糖によりポリオール経路が活性化され、NAD(P)HやGSHが低下し、結果的にカルボニル化合物の消去系が低下することが示唆される。前述したようにGSHおよびNAD(P)Hなどのチオール濃度の低下がカルボニル化合物消去の低下につながり、結果としてAGEsやALEsを形成する原因の1つとなっているとすれば、チオールレベルを上昇させることによりカルボニル化合物を減少できる可能性がある。これには、GSH、システイン、アセチルシステイン等によりチ

オール基を補充する方法、ビタミンEやユビキノール等によりGSH需要を低下させる方法、アルドース還元酵素阻害薬等によりポリオール系を阻害する方法が提案されている。さらに、アミノグアニジン、ピリドキサミン、ヒドラジン、ピグアナイド化合物およびSH基含有化合物を用いて、カルボニル化合物をトラップさせる方法も提案されている(WO 00/10606)。

【0021】以上詳細に述べたように、AGESおよびALESの生成を阻害することが、これらに関連する病態を予防または治療できる方法である。

【0022】

【発明が解決しようとする課題】本発明は上記従来技術に鑑みて行われたものであり、本発明の目的は、効果的にAGES、ALES等の蛋白修飾物の生成を抑制する蛋白修飾物生成抑制剤を提供することである。特に、腎障害、糖尿病合併症(腎症、神経障害、網膜症、白内障等)、動脈硬化、透析合併症である透析アミロイドーシス、腹膜透析患者における腹膜硬化症、中枢神経疾患であるアルツハイマー病、ピック病およびパーキンソン病、リウマチ性関節炎、日光弾性線維症、老化等の予防および/または治療に有効な抑制剤、ならびにそれを含む組成物を提供することである。

【0023】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、非酵素的条件下、カルボニル化合物と反応することによって生じる蛋白修飾物(AGESおよび/またはALES)が関与する病態を予防および/または治療するための組成物として好ましい薬剤を開発すべく研究を行い、新たな化合物を見出すために鋭意研究した。その結果、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体がAGESの生成を阻害する作用を有することを見出し、本発明を完成した。

【0024】即ち、本発明の蛋白修飾物生成抑制剤は、前記化1の一般式で示すオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体または薬理的に許容されるそれらの塩であることを特徴とする。ここで、前記化1に於けるXは、酸素原子、イオウ原子またはアルキレン基である。

【0025】また、本発明の蛋白修飾物生成抑制剤は、前記化2の一般式で示すオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体または薬理的に許容されるそれらの塩であることを特徴とする。ここで、前記化2に於けるR¹は、水素原子、アルキル基、フェニル基、ハロゲン化フェニル基、およびアルキルフェニル基から選択される基である。

【0026】更に、本発明の蛋白修飾物生成抑制剤は、前記化3の一般式で示すオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体または薬理的に許容されるそれらの塩であることを特徴とする。ここで、前記化3に於いて、R²は、水素原子、アルキル基、フェニル

基、フルオロフェニル基およびアルキルフェニル基から選択される基である。

【0027】また、本発明の蛋白修飾物生成抑制剤は、前記化4の一般式で示すオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体または薬理的に許容されるそれらの塩であることを特徴とする。ここで、前記化4に於いて、R³は、水素原子、フェニル基、ハロゲン化フェニル基およびアルキルフェニル基から選択される基である。

10 【0028】更に、本発明の蛋白修飾物生成抑制剤は、前記化5の一般式で示すオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体または薬理的に許容されるそれらの塩であることを特徴とする。ここで、化5に於いて、R⁴は、水素原子、アルキル基、フェニル基、ハロゲン化フェニル基およびアルキルフェニル基から選択される基である。

【0029】上記に於いて、前記蛋白修飾物はAGE、ALEまたはこれらの組合せであってもよく、またAGEはベントシジンであってもよい。

20 【0030】本発明の蛋白修飾物生成抑制組成物は、上記何れかの蛋白修飾物生成抑制剤またはそれらの組合せを有効成分として含むことを特徴とする。

【0031】また、本発明の担体は、上記何れかの蛋白修飾物生成抑制剤またはそれらの組合せが固定化されたことを特徴とする。

【0032】また、本発明の蛋白修飾物生成抑制組成物は、このように固定化した担体を更に含んでもよい。

30 【0033】本発明の蛋白修飾物生成抑制組成物は、腹膜透析に於いて蛋白修飾物の生成を抑制するため、または血液透析に於いて蛋白修飾物の生成を抑制するためのものであってもよい。

【0034】本発明の腹膜透析液は、上記蛋白修飾物生成抑制組成物またはそれらの組合せを含んでいることを特徴とし、本発明の血液透析液は、上記蛋白修飾物生成抑制組成物を含んでいることを特徴とする。

【0035】本発明の液体試料のカルボニル化合物含有量を低減させる方法は、上記蛋白修飾物生成抑制組成物またはそれらの組合せを液体試料と接触させる工程を含んでいることを特徴とする。

40 【0036】また、本発明の蛋白修飾物の生成抑制方法は、上記蛋白修飾物生成抑制組成物またはそれらの組合せを、患者血液または腹膜透析液と接触させる工程を含んでいることを特徴とする。

【0037】本発明の蛋白修飾物生成抑制用カートリッジは、上記蛋白修飾物生成抑制組成物またはそれらの組合せが充填されたことを特徴とする。この蛋白修飾物生成抑制用カートリッジは、腹膜透析用または血液透析用として適している。

50 【0038】本発明のカルボニル化合物含有量を低減さ

せた腹膜透析液の調製方法は、上記蛋白修飾物生成抑制用カートリッジに腹膜透析液を導入する工程と、該カートリッジから腹膜透析液を回収する工程とを含むことを特徴とする。

【0039】また、カルボニル化合物含有量を低減させた血液透析液の調製方法は、上記蛋白修飾物生成抑制用カートリッジに血液透析液を導入する工程と、該カートリッジから血液透析液を回収する工程とを含むことを特徴とする。

【0040】

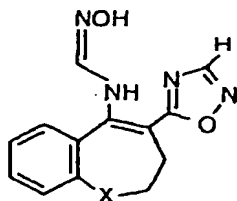
【発明の実施の形態】本明細書に於ける「蛋白修飾物」とは、非酵素的条件下にカルボニル化合物と反応することによって生じる蛋白修飾物（例えば、AGEs、ALEs等）をいい、特記しない限りAGEsとALEsの両者を含むものとする。AGEsには、ペントシジン、クロスリン、X1（フルオロリンク）、ピロピリジン、ピラリン、カルボキシメチルリジン、イミダゾロン化合物、カルボキシエチルリジン、メチルグリオキサールダイマー、グリオキサールダイマー、イミダゾリジン、アルグピリミジン等が含まれる。ALEsには、マロンジアルデヒドリジンやヒドロキシノネナール修飾物等が含まれる。

【0041】本明細書に於ける「蛋白修飾物生成抑制組成物」は、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を含み、in vivo、ex vivoおよび/またはin vitroに拘わらず、蛋白修飾物の生成を結果的に抑制する組成物である。ここで、「結果的に抑制する」とは、カルボニル化合物をトラップする作用を有することによるものであってもよく、蛋白修飾物を生成する反応を抑制することによるものであってもよく、最終的に蛋白修飾物の生成を抑制すればよく、その作用機序には限定されない。

【0042】本発明におけるオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体とは、例えば、化6の一般式で表される構造を有するものまたは薬理学的に許容されるそれらの塩である。

【0043】

【化6】



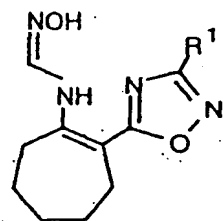
【0044】ここで、化6に於いて、Xは、酸素原子、イオウ原子またはアルキレン基であり、アルキレン基としてメチレン基が好ましい。

【0045】また、本発明に於いては、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体として、化7の一般式で表される構造を有するものまたは薬理学的に

許容されるそれらの塩を挙げることができる。

【0046】

【化7】



10

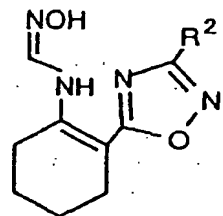
【0047】ここで、化7に於いて、R¹は、水素原子、アルキル基、フェニル基、ハロゲン化フェニル基、およびアルキルフェニル基から選択される基であり、メチル基、エチル基、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基および3-メチルフェニル基が好ましい。

【0048】また、本発明に於いては、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体として、化8の一般式で表される構造を有するものまたは薬理学的に

20

【0049】

【化8】



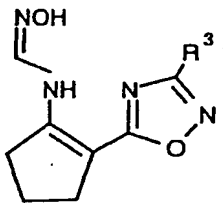
30

【0050】ここで、化8に於いて、R²は、水素原子、アルキル基、フェニル基、フルオロフェニル基およびアルキルフェニル基から選択される基であり、水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、4-フルオロフェニル基および3-メチルフェニル基が好ましい。

【0051】更に、本発明に於いては、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体として、化9の一般式で表される構造を有するものまたは薬理学的に

【0052】

40 【化9】



【0053】ここで、化9に於いて、R³は、水素原子、フェニル基、ハロゲン化フェニル基およびアルキルフェニル基から選択される基であり、水素原子、フェニ

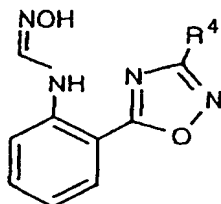
50

ル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基および3-メチルフェニル基が好ましい。

【0054】加えて、本発明に於いては、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体として、化10の一般式で示すオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体または薬理学的に許容されるそれらの塩を有効成分とすることを特徴とする蛋白修飾物生成抑制組成物。

【0055】

【化10】



【0056】化10に於いて、R⁴は、水素原子、アルキル基、フェニル基、ハロゲン化フェニル基およびアルキルフェニル基から選択される基であり、水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基および3-メチルフェニル基が好ましい。

【0057】本明細書に於ける「カルボニル化合物」とは、生体由来または非生体由来に関係なく、カルボニル基を有する化合物であればよく、ジカルボニル化合物も含まれる。カルボニル化合物には、アラビノース、グリオキサール、メチルグリオキサール、3-デオキシグルコゾン、グリコールアルデヒド、デヒドロアスコルビン酸、ヒドロキシノネナール、マロンジアルデヒド、アクロレイン、5-ヒドロキシメチルフルフラール、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、レプリン酸、フルフラール等が含まれる。

【0058】本発明による蛋白修飾物生成抑制組成物は、前記オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を有効成分として含有する。本発明の、蛋白修飾物が関与する病態を予防および／または治療組成物は、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を含む組成物であり、特に、腎障害、糖尿病合併症（腎症、神経障害、網膜症、白内障等）、動脈硬化、透析合併症である透析アミロイドーシス、腹膜透析患者における腹膜硬化症、中枢神経疾患であるアルツハイマー病、ピック病およびパーキンソン病、リウマチ性関節炎、日光弾性線維症、老化等を予防および／または治療するのに有用である。予防剤または治療剤として用いる場合、本発明のオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を、そのままあるいは水に希釈する等の各種処理を施して使用することができ、医薬品、医薬部外品等に配合して使用することができる。この場合の配合量は病態や製品に応じて適宜選択されるが、通常全身投与と製剤の場合には、0.001～50重量%、特に

0.01～10重量%とすることができ、0.001重量%より少ないと満足する予防または治療作用が認められない可能性があり、また、5重量%を越えると製品そのものの安定性や香味等の特性が損なわれる可能性があるため好ましくない。

【0059】本発明の蛋白修飾物生成抑制組成物に含まれるオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体は、製剤学的に許容される塩として製剤中に含有されていてもよい。薬剤学的に許容される塩としては、

例えば無機塩基、有機塩基等の塩基との塩、無機酸、有機酸、塩基性または酸性アミノ酸などの酸付加塩等が挙げられる。無機塩基としては、例えば、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、アルミニウム、アンモニウム等が挙げられる。有機塩基としては、例えば、エタノールアミン等の第一級アミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン等の第二級アミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、トリエタノールアミン等の第三級アミン等が挙げられる。無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等が挙げられる。有機酸としては、例えば、キ酸、酢酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、安息香酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。塩基性アミノ酸としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等が挙げられる。酸性アミノ酸としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等が挙げられる。

【0060】また、蛋白修飾物生成抑制組成物に含まれるオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体に加え、公知の成分として、アミノグアニジン、ピリドキサミン誘導体、OPB-9195、ビグアナイド化合物、架橋形成阻害薬、アマドリ化合物を分解する酵素、GS、システイン、アセチルシステイン、ビタミンE、ユビキノール、アルドース還元酵素阻害薬、カルボニル化合物トラップ剤等の薬物と併用あるいは配合することにより、蛋白修飾物生成抑制組成物が有する作用の持続性を高めることができる。また、当業者は適切に、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体の成分を失活化または分解する物質を同定し、これを阻害する物質を選択し、これを併用あるいは配合し、組成物中の有効成分の安定化を図ることができる。

【0061】本発明の医薬組成物の投与方法として、経口投与、静脈内投与以外に、経粘膜投与、経皮投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸内投与等が適宜選択でき、その投与方法に応じて、種々の製剤として用いることができる。以下に、各製剤について記載するが、本発明において用いられる剤型はこれらに限定されるものではない。

く、医薬製剤分野において通常用いられる各種製剤として用いることができる。

【0062】＜全身投与製剤＞蛋白修飾物が関与する病態に対する予防薬または治療薬として用いる場合には、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体の経口投与量は、 $3\text{mg/kg} \sim 300\text{mg/kg}$ の範囲が好ましく、より好ましくは $10\text{mg/kg} \sim 100\text{mg/kg}$ である。全身投与を行う場合、特に静脈内投与の場合には老若男女または体型等により変動があるが、有効血中濃度が $2\mu\text{g/mL} \sim 200\mu\text{g/mL}$ 、より好ましくは $5\mu\text{g/mL} \sim 100\mu\text{g/mL}$ の範囲となるように投与すべきである。

【0063】経口投与を行う場合の剤型として、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、錠剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤およびシロップ剤等があり、適宜選択することができる。また、それら製剤について徐放化、安定化、易崩壊化、難崩壊化、腸溶性化、易吸収化等の修飾を施すことができる。また、口腔内局所投与を行う場合の剤型として、咀嚼剤、舌下剤、バッカル剤、トローチ剤、軟膏剤、貼布剤、液剤等があり、適宜選択することができる。また、それら製剤について徐放化、安定化、易崩壊化、難崩壊化、腸溶性化、易吸収化等の修飾を施すことができる。

【0064】上記の各剤型について、公知のドラッグデリバリーシステム（DDS）の技術を採用することができる。本明細書に言うDDS製剤とは、徐放化製剤、局所適用製剤（トローチ、バッカル錠、舌下錠等）、薬物放出制御製剤、腸溶性製剤および胃溶性製剤等、投与経路、バイオアベイラビリティ、副作用等を勘案した上で、最適の製剤形態にした製剤を言う。

【0065】DDSの構成要素には基本的に薬物、薬物放出モジュール、被包体および治療プログラムから成り、各々の構成要素について、特に放出を停止させた時に速やかに血中濃度が低下する半減期の短い薬物が好ましく、投与部位の生体組織と反応しない被包体が好ましく、さらに、設定された期間において最良の薬物濃度を維持する治療プログラムを有するのが好ましい。薬物放出モジュールは基本的に薬物貯蔵庫、放出制御部、エネルギー源および放出孔または放出表面を有している。これら基本的構成要素は全て揃っている必要はなく、適宜追加あるいは削除等を行い、最良の形態を選択することができる。

【0066】DDSに使用できる材料としては、高分子、シクロデキストリン誘導体、レシチン等がある。高分子には不溶性高分子（シリコン、エチレン・酢酸ビニル共重合体、エチレン・ビニルアルコール共重合体、エチルセルロース、セルロースアセテート等）、水溶性高分子およびヒドロキシルゲル形成高分子（ポリアクリルアミド、ポリヒドロキシエチルメタクリレート架橋体、ポリアクリル架橋体、ポリビニルアルコール、ポリ

エチレンオキシド、水溶性セルロース誘導体、架橋ポリキサマー、キチン、キトサン等）、徐溶解性高分子（エチルセルロース、メチルビニルエーテル・無水マレイン酸共重合体の部分エステル等）、胃溶性高分子（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースナトリウム、マクロゴール、ポリビニルピロリドン、メタアクリル酸ジメチルアミノエチル・メタアクリル酸メチルコポリマー等）、腸溶性高分子（ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸フタルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、アクリル酸系ポリマー等）、生分解性高分子（熱凝固または架橋アルブミン、架橋ゼラチン、コラーゲン、フィブリン、ポリシアノアクリレート、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリβヒドロキシ酢酸、ポリカプロラクトン等）があり、剤型によって適宜選択することができる。

【0067】特に、シリコン、エチレン・酢酸ビニル共重合体、エチレン・ビニルアルコール共重合体、メチルビニルエーテル・無水マレイン酸共重合体の部分エステルは薬物の放出制御に使用でき、セルロースアセテートは浸透圧ポンプの材料として使用でき、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースは徐放性製剤の膜素材として使用でき、ポリアクリル架橋体は口腔粘膜あるいは眼粘膜付着剤として使用できる。

【0068】また、製剤中にはその剤形（経口投与剤、注射剤、座剤等の公知の剤形）に応じて、溶剤、賦形剤、コーティング剤、基剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、溶解補助剤、懸濁化剤、粘稠剤、乳化剤、安定剤、緩衝剤、等張化剤、無痛化剤、保存剤、矯味剤、芳香剤、着色剤等の添加剤を加えて製造することができる。

【0069】これら各添加剤について、それぞれ具体例を挙げて例示するが、これらに特に限定されるものではない。溶剤としては、精製水、注射用水、生理食塩液、ラッカセイ油、エタノール、グリセリン等を挙げることができる。賦形剤としては、デンプン類、乳糖、ブドウ糖、白糖、結晶セルロース、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、タルク、酸化チタン、トレハロース、キシリトール等を挙げることができる。コーティング剤としては、白糖、ゼラチン、酢酸フタル酸セルロースおよび上記記載した高分子等を挙げることができる。基剤としては、ワセリン、植物油、マクロゴール、水中油型乳剤性基剤、油中水型乳剤性基剤等を挙げることができる。結合剤としては、デンプンおよびその誘導体、セルロースおよびその誘導体、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、トラガント、アラビアゴム等の天然高分子化合物、ポリビニルピロリドン等の合成高分子化合物、デキストリン、ヒドロキシプロピルスターチ等を挙げることができる。滑沢剤としては、ステアリン酸およびその塩類、タ

10

20

30

40

50

ルク、ワックス類、小麦デンプン、マクロゴール、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール等を挙げることができる。崩壊剤としては、デンプンおよびその誘導体、寒天、ゼラチン末、炭酸水素ナトリウム、セルロースおよびその誘導体、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースおよびその塩類ならびにその架橋体、低置換型ヒドロキシプロピルセルロース等を挙げることができる。溶解補助剤としては、シクロデキストリン、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を挙げることができる。懸濁化剤としては、アラビアゴム、トラガント、アルギン酸ナトリウム、モノステアリン酸アルミニウム、クエン酸、各種界面活性剤等を挙げることができる。粘稠剤としては、カルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、トラガント、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム等を挙げることができる。乳化剤としては、アラビアゴム、コレステロール、トラガント、メチルセルロース、各種界面活性剤、レシチン等を挙げることができる。安定剤としては、亜硫酸水素ナトリウム、アスコルビン酸、トコフェロール、キレート剤、不活性ガス、還元性物質等を挙げることができる。緩衝剤としては、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、ホウ酸等を挙げることができる。等張化剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖等を挙げることができる。無痛化剤としては、塩酸プロカイン、リドカイン、ベンジルアルコール等を挙げることができる。保存剤としては、安息香酸およびその塩類、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、逆性石けん、ベンジルアルコール、フェノール、チロメサル等を挙げることができる。矯味剤としては、白糖、サッカリン、カンゾウエキス、ソルビトール、キシリトール、グリセリン等を挙げることができる。芳香剤としては、トウヒチンキ、ローズ油等を挙げることができる。着色剤としては、水溶性食用色素、レーキ色素等を挙げることができる。

【0070】上記したように、医薬品を徐放化製剤、腸溶性製剤または薬物放出制御製剤等のDDS製剤化することにより、薬物の有効血中濃度の持続化、バイオアベイラビリティの向上等の効果が期待できる。しかし、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体の成分は生体内で失活化または分解され、その結果、所望の効果が低下または消失する可能性がある。従って、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体の成分を失活化または分解する物質を阻害する物質を本発明の蛋白修飾物に関与する病態の予防または治療組成物と併用することにより、成分の効果をさらに持続化させ得る。これらは製剤中に配合してもよく、または別々に投与してもよい。当業者は適切に、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体の成分を

失活化または分解する物質を同定し、これを阻害する物質を選択し、配合あるいは併用することができる。

【0071】製剤中には、上記以外の添加物として通常の組成物に使用されている成分を用いることができ、これらの成分の添加量は、本発明の効果を妨げない範囲で通常量とすることができる。

【0072】また、本発明のオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体は、腹膜透析における蛋白修飾物質による障害、即ち蛋白修飾物質の生成を抑制する方法、ならびにこの方法を実現するための透析液や薬剤に利用できる。透析における蛋白修飾物質とは、腹膜透析または血液透析を受ける患者に由来するカルボニル化合物により生成される蛋白修飾物質、および腹膜透析液または血液透析液自体に由来するカルボニル化合物により生成される蛋白修飾物質等が対象となる。

【0073】本発明におけるオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を添加する腹膜透析液または血液透析液の組成は、公知のものでよい。一般的な腹膜透析液は、浸透圧調節剤（グルコース等）、緩衝剤（乳酸、クエン酸、リンゴ酸、酢酸、ピルビン酸、コハク酸等の有機酸、炭酸水素ナトリウム等）、無機塩類（ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、塩素イオン等）等で構成されている。オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を添加した腹膜透析液または血液透析液は、そのまま密封して加熱滅菌することができる。そうすることによって、加熱滅菌処理時または保存時に伴う、これら主成分からの蛋白修飾物の生成を抑制することができる。また、第1室および第2室からなる分画された容器に腹膜透析等の液を収容し、第1室に還元糖を収容し、第2室にオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を収容し、使用直前に混合してもよい。アミノ酸が含まれる場合には、当業者は適宜第3室を設ける等、最良の形態をとることができる。

【0074】腹腔内または血管内に投与された後は、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体が蛋白修飾物の生成を抑制するため、腹膜硬化等の副作用を軽減できる。さらに、その他の病態（糖尿病合併症等）の予防・治療にも効果を発揮することが期待できる。透析液には、本発明のオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体の他に、公知のアミノグアニジン等の薬物を混合して用いることができる。また、粉末型透析剤にも応用可能である。

【0075】一方、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を固定化した担体を腹膜透析液または血液透析液に接触させることにより、蛋白修飾物質の生成を抑制することもできる。接触させる方法としては、種々の形態が考えられる。例えば、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を内部に固定化した容器、あるいは粒子や繊維のような担体に固定化

したオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を含む容器に透析液を収容することができる。また、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を固定化したビーズ状や繊維状等の担体、またはオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体をカラムに充填して蛋白修飾物生成抑制用カートリッジとし、このカートリッジに腹膜透析液または血液を接触させた後に生体内に導入することもできる。

【0076】また、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を固定化した担体が充填された血液バッグに採血した血液を入れ、この中で血液の蛋白修飾物の生成を抑制することもできる。さらに、保存中に生成・蓄積する蛋白修飾物を抑制することができる。血液は、全血でなくても、血漿を分離した後、血漿を処理しても良い。処理された血液は患者に戻されるか、必要に応じて血液バッグ中に保存することもできる。さらに、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を固定化した担体と血液との接触は、血液透析や血液濾過、血液濾過透析、血液吸着、血漿分離を含む血液浄化の過程、献血等の過程で行うことができ、血液の保存にも使用できる。

【0077】本発明におけるオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を固定化する担体としては、人体に対して無害なもの、腹膜透析液等に直積接触する材料として安全性および安定性を有するものであれば特に制限されない。例えば、合成または有機高分子化合物や、ガラスビーズ、シリカゲル、アルミナ、活性炭などの無機材料、およびこれらの表面に多糖類、合成高分子などをコーティングしたものなどが挙げられる。

【0078】高分子化合物からなる担体としては、例えば、ポリメチルメタクリレート系重合体、ポリアクリロニトリル系重合体、ポリスルホン系重合体、ビニル系重合体、ポリオレフィン系重合体、フッ素系重合体、ポリエステル系重合体、ポリアミド系重合体、ポリイミド系重合体、ポリウレタン系重合体、ポリアクリル系重合体、ポリスチレン系重合体、ポリケトン系重合体、シリコン系重合体、セルロース系重合体、キトサン系重合体などが挙げられる。

【0079】具体的には、アガロース、セルロース、キチン、キトサン、セファロース、デキストラン等の多糖類およびそれらの誘導体、ポリエチレン、ポリエステル、ポリ塩化ビニル、ポリスチレン、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリプロピレン、ポリビニルアルコール、ポリアリルエーテルスルホン、ポリアクリル酸エステル、ポリメタクリル酸エステル、ポリカーボネート、アセチル化セルロース、ポリアクリロニトリル、ポリエチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリアセタール、シリコン樹脂、フッ素樹脂、ポリウレタン、ナイロン、ポリエーテルウレタン、ポリアクリルアミド、それらの誘導体などが挙げられる。これらの高分子

材料は単独、あるいは2種以上を組み合わせる使用することができる。2種以上組み合わせる場合は、そのうち少なくとも1種にオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体が固定化される。固定化されるオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体は、単独で固定化するほか、2種以上を固定化してもよい。また、上記の高分子材料は単一のポリマーとして用いられるほか、異種のポリマーとの共重合体とすることもできる。さらに、適当な改質剤を添加したり、放射線架橋、過酸化剤架橋などの変性処理を施しても良い。さらに、ガラス、金属等が挙げられる。これら担体は、公知の修飾、改質または変性などを施すことができる。

【0080】不溶性担体の形状としては、例えば膜状、多孔形状、中空糸状、不織布状、トレイ状、ハニカム形状、球状、繊維状、棒状、盤状、容器状、セル、試験管等の種々の形状を用いることができる。これらの担体は、厚さ、表面積、太さ、長さ、形状、および/または大きさを種々変えることにより、透析液等との接触面積を制御することができる。さらに、透析液等を収容する容器の内壁や、透析液循環回路の内部などにオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を固定することもできる。

【0081】上記担体にオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を固定するには、公知の方法、例えば、物理的吸着法、生化学的特異結合法、イオン結合法、共有結合法、クラフト化などを用いればよい。また、必要によりスパーサーを担体とオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体の間に導入しても良い。オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体に毒性がある場合など、担体からの溶出が問題となる場合には、溶出量をできるだけ少なくするためにオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体は担体に共有結合で固定化されていることが好ましい。オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を担体に共有結合するには、担体に存在する官能基を用いればよい。官能基としては、例えば、水酸基、アミノ基、アルデヒド基、カルボキシル基、チオール基、ヒドロキシル基、シラノール基、アミド基、エボキシ基、サクシニルイミド基等が挙げられるが、これらに限定されない。共有結合の例としてエステル結合、エーテル結合、アミノ結合、アミド結合、スルフィド結合、イミノ結合、ジスルフィド結合等が挙げられる。

【0082】本発明に基づくオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を固定化した担体の滅菌は、公知の滅菌法から、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体や担体などの種類により適当な滅菌法が選択される。オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を充填したカートリッジを用意し、これを腹膜透析液等を収容した容器に接続した状態で両者を同時に滅菌することもできる。

【0083】透析液等と接触するオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体が少ないと、透析液中の蛋白修飾物生成を効果的に抑制することができなくなるケースが予想される。一般には透析液中の蛋白修飾物生成量を予め予測することは困難なので、患者に対する安全性を保證できる範囲内でできるだけ多量のオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体が活性を維持できるようにするのが効果的である。オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体の用量は、担体へのオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体の固定化量、またはオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体が固定化された担体の使用量を変更して調製することができる。

【0084】適当な混注用コネクターを装備した透析回路に、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を注入することもできる。また、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を直接腹腔内に注入して、腹腔内で腹膜透析液と混合することもできる。また、腹膜透析液を患者へ注入する前、または腹腔内貯留中に、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を静脈内注射することにより、蛋白修飾物の生成を効果的に抑制することもできる。

【0085】透析液等は、適当な密閉容器に充填し、滅菌処理する。滅菌処理には高圧蒸気滅菌や熱水滅菌などの加熱滅菌が有効である。この場合、高温で有害物質を溶出せず、滅菌後も輸送に耐える強度を備えた容器を用いる。具体的には、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエステル、エチレン酢酸ビニル共重合体などからなる可撓性プラスチックバッグが挙げられる。また、外気の影響による液の劣化を避けるために、透析液等を充填した容器をさらにガスバリアー性の高い包装材で包装しても良い。高圧加熱滅菌を含む加熱滅菌により滅菌処理を行う場合、用いられるオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体が加熱などの処理に対して十分安定であるならば、透析液配合時に該オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を予め添加してから、加熱滅菌操作を行うこともできる。用いるオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体が加熱滅菌に安定でない場合は、加熱を要しない滅菌法を用いることもできる。この様な滅菌法には、例えば濾過滅菌などがある。例えば、孔径0.2 μ m程度のメンブランフィルターを備えた精密濾過器を用いて濾過することにより滅菌することができる。濾過滅菌された透析液は、可撓性プラスチックバッグなどの容器に充填された後、密封される。また、予め加熱滅菌した腹膜透析液等に、後でオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を添加しても良い。

【0086】添加する時期は特に限定されない。液を滅菌後あるいは滅菌前にオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を添加しても良いし、透析直前

または同時に添加しても良いし、透析回路中にオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を固定化した担体を設置しても良いし、透析液を注した後に直接腹膜に注入しても良い。

【0087】本発明の腹膜透析液は、現行の腹膜透析液や血液透析液と同様の透析処理に利用される。すなわち、腹膜透析の場合にあっては、透析患者の腹腔内に本発明による腹膜透析液を適量注入し、腹膜を通過して生体内の低分子量成分を腹膜透析液内に移行させる。腹膜透析液は間欠的に循環させ、患者の症状に応じて透析を継続する。このとき、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体は透析液内または生体内での蛋白修飾物の生成を抑制する。クレアチニンや無機塩類、あるいは塩素イオン等の透析成分とともに、カルボニル化合物も血中や腹膜内から腹膜透析液中へ移行する。ゆえに、蛋白修飾物による生体への悪影響が減少される。

【0088】オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体は透析液のみに使用できるのではなく、栄養液、電解質輸液等、あらゆる液剤に利用できる。

【0089】

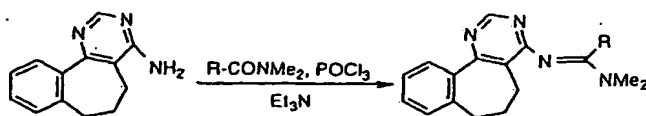
【実施例】以下の実施例では、オキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を特性基によってA-1、A-2、A-3、B-1、B-2、B-3およびCに分類し、これらの分類と各分類の化合物に結合する置換基Rによってホルムアミドオキシム誘導体を表すこととする。

【0090】＜合成例1＞N¹, N¹-ジメチル-N²-(6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[6,7]シクロペンタ[1,2-d]ピリミジン-4-イル)-4-フルオロ-ベンズアミジンの合成(化11) :

R=4-フルオロフェニル)
N,N-ジメチル-4-フルオロベンズアミド (1139.7 mg, 6.82 mmol) に氷冷下、POCl₃ (0.70 ml, 7.46 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した後、J. Heterocyclic Chem., 23, 1685, 1986 に記載された方法により調製した化11の左側に示す化合物(1200 mg, 5.69 mmol)を乾燥CHCl₃ (80 ml) に溶かした溶液を徐々に滴下した。次にトリエチルアミン (2.40 ml, 17.14 mmol) を加え、24時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃ で抽出した。有機層を常法処理して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル, 4:1)より精製し、合成例1のアミジンを無色油状物として得た(511.8 mg, 収率25%)。FAB-MS: m/z 361 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 2.19 (2H, m, 6-H), 2.46 (2H, t, J = 7.0, 7-H), 2.52 (2H, t, J = 7.0, 5-H), 3.06 (6H, br s, NM e₂), 6.97 (2H, m, 3', 5'-フェニル H), 7.22 (3H, m, 8,9,10-H), 7.35 (2H, m, 2', 6'-フェニル H), 7.67 (1H, m, 11-H), 8.53 (1H, s, 2-H); C₂₂H₂₁FN₄ · 1/5CH₃COOC₂H₅に対する理論分析値: C, 72.38; H, 5.98; N, 14.81。元素分析: C, 72.06; H, 6.22; N, 14.76。

【0091】

* * 【化11】



R : 4-フルオロフェニル

R : 3-メチルフェニル

【0092】<合成例2>N¹,N¹-ジメチル-N²-(6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルベンズ-アミジンの合成(化11: R = 3-メチルフェニル)

N,N-ジメチル-3-メチルベンズアミド (556 mg, 3.41 mmol) に氷冷下、POCl₃ (0.40 ml, 4.26 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した後、化11の左側に示す化合物(600 mg, 2.84 mmol) を乾燥CHCl₃ (50 ml) に溶かした溶液を徐々に滴下した。次にトリエチルアミン (1.20 ml, 8.57 mmol) を加え、20時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/アセトン, 5:1)より精製し、合成例2のアミジンを無色油状物として得た(506 mg, 収率50%)。FAB-MS: m/z 357 (MH⁺); ¹H-NMR(CDCl₃): 2.21 (2H, m, 6-H), 2.44 (2H, t, J = 7.1, 7-H), 2.52 (2H, t, J = 7.1, 5-H), 2.56 (3H, s, Me), 3.07 (6H, br s, NMe₂), 7.05-7.39 (7H, m, 8,9,10-H および フェニル-H), 7.67 (1H, m, 11-H), 8.53 (1H, s, 2-H); 高分解 FAB-MS: m/z C₂₃H₂₅N₄ に対する計算値: 357.2079. 元素分析: 357.2049 (MH⁺).

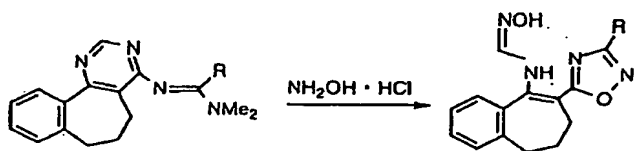
※

※<実施例1>N-[8-[3-(4-フルオロフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプタン-9-イル]ホルムアミドオキシムの合成(化12: A-1-C₆H₄F)

合成例1のアミジン(380 mg, 1.06 mmol)を乾燥MeOH(5 ml)に溶かした後、NH₂OH·HCl (1105 mg, 15.9 mmol)を加え、室温で72時間攪拌した。反応終了後、水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後MeOHより再結晶し、白色針状晶のA-1-C₆H₄F(211 mg, 収率55%)を得た。Mp 218-220℃; FAB-MS: m/z 365 (MH⁺); IR(KBr): 3250 br, 3140 br cm⁻¹ (NH or OH); ¹H-NMR(CDCl₃): 1.87 (1H, m, 7-H), 2.16 (2H, m, 6-H), 2.69 (2H, m, 5-H), 2.89 (1H, m, 7-H), 7.07-7.22 (3H, m, 2,3-H および NCH=NO), 7.30-7.49 (5H, m, D₂Oの添加で4Hに変化, 1,4-H, 3',5'-フェニル H および D₂Oにより交換可能なOH), 8.23 (2H, m, 2',6'-フェニル H), 11.74 (1H, br, D₂Oにより交換可能なNH); C₂₀H₁₇FN₄O₂に対する理論分析値: C, 64.34; H, 4.86; N, 15.01. 元素分析: C, 64.05; H, 4.70; N, 14.81.

【0093】

【化12】



A-1 R : 4-フルオロフェニル

R : 3-メチルフェニル

【0094】<実施例2>N-[8-[3-(3-メチルフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプタン-9-イル]ホルムアミドオキシムの合成(化12: A-1-C₆H₄CH₃)

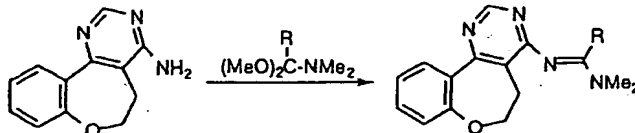
合成例2のアミジン(500 mg, 1.40 mmol)を乾燥MeOH(10 ml)に溶かした後、NH₂OH·HCl (1556.8 mg, 22.4 mmol)を加え、室温で120時間攪拌した。反応終了後、水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後MeOHより再結晶し、白色粉末状のA-1-C₆H₄CH₃(316.4 mg, 収率63%)を得た。Mp 169-170℃; FAB-MS: m/z 361 (MH⁺); IR(KBr): 3210 br cm⁻¹ (NH or OH); ¹H-NMR(CDCl₃): 1.86 (2H, m, 7-H), 2.17 (2H, m, 6-H), 2.69 (2H, m, 5-H), 2.43 (3H, s, Me), 7.09 (1H, d, J = 10.2, D₂Oの添加でシングレット

に変化, NCH=NO), 7.29-7.48 (7H, m, D₂Oの添加で6Hに変化, 2,3,4-H, 4',5',6'-フェニル H および D₂Oにより交換可能なOH), 8.02 (1H, d, J = 7.2, 1-H), 8.06 (1H, s, 2'-フェニル H), 11.81 (1H, d, J = 10.2, D₂Oにより交換可能なNH); C₂₁H₂₀N₄O₂に対する理論分析値: C, 69.98; H, 5.59; N, 15.55. 元素分析: C, 69.83; H, 5.84; N, 15.51.

<合成例3>N¹,N¹-ジメチル-N²-(5,6-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[5,4-d]ピリミジン-4-イル)ホルムアミジンの合成(化13: R = H)

J. Synthetic Organic Chemistry, 4, 303, 1991に記載された方法により調製した化13の左側に示す化合物(204mg, 0.94 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(134mg, 1.13 mmol)とを乾燥トルエン

(10 ml)中、5 時間還流した。溶媒留去後、得られた残渣をシクロヘキサンより再結晶し、白色結晶の合成例 3 のアミジン(0.22 g, 収率 87%)を得た。Mp 95-96° C; F AB-MS: m/z 269 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 3.13 (2H, t, J = 6.0, OCH₂CH₂), 3.16 (6H, s, NMe₂), 4.59 (2H, t, J = 6.0, OCH₂CH₂), 7.11 (1H, dd, J = 7.7, 1.6, 8-H), 7.24 (1H, td, J = 7.7, 1.6, 9-H), 7.40 (1H, *



R: H, Me

【0096】<合成例 4> N¹, N¹-ジメチル-N²-(5,6-ジヒドロ [1]ベンゾオキセピノ [5,4-d]ピリミジン-4-イル)アセトアミジンの合成 (化 13: R = メチル)
化 13 の左側に示す化合物(243 mg, 1.41 mmol)と N,N-ジメチルアセトアミドジメチルアセタール(281 mg, 2.1 mmol)を乾燥トルエン (30 ml)中、15 時間還流した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/アセトン, 5:1)より分離精製した。更にこれをn-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色結晶の合成例 4 のアミジン(320 mg, 収率 80%)を得た。Mp 100-101° C; FAB m/z 283 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 2.16 (3H, s, Me), 2.95 (2H, t, J = 4.2, OCH₂CH₂), 3.12 (6H, br s, NMe₂), 4.54 (2H, t, J = 4.2, OCH₂CH₂), 7.08 (1H, dd, J = 7.7, 1.6, 8-H), 7.28 (1H, td, J = 7.7, 1.6, 9-H), 7.40 (1H, td, J = 7.7, 1.6, 10-H), 8.20 (1H, dd, J = 7.7, 1.6, 11-H), 8.81 (1H, s, 2-H); C₁₆H₁₈N₄O に対する理論分析値: C, 68.06; H, 6.43; N, 19.84. 元素分析: C, 68.05; H, 6.40; N, 19.77.
<合成例 5> N¹, N¹-ジメチル-N²-(5,6-ジヒドロ [1]ベンゾオキセピノ [5,4-d]ピリミジン-4-イル)プロピオンアミジンの合成 (化 14: R = エチル)
氷冷下、N,N-ジメチルプロピオンアミド (497 mg, 3.38 mmol)に POCl₃ (517 mg, 3.38 mmol)を加え、室温で 1 時間

* td, J = 7.7, 1.6, 10-H), 7.69 (1H, dd, J = 7.7, 1.6, 11-H), 8.68 (1H, s, CHNMe₂), 8.76 (1H, s, 2-H); C₁₅H₁₆N₄O に対する理論分析値: C, 67.15; H, 6.01; N, 20.88. 元素分析: C, 66.99; H, 6.00; N, 21.11.

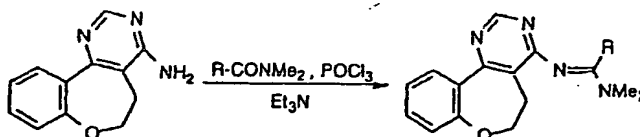
【0095】

【化 13】

※ mmol)に POCl₃ (517 mg, 3.38 mmol)を加え、室温で 1 時間攪拌した後、化 14 の左側に示す化合物(0.60 g, 2.82 mmol)を 1,2-ジメトキシエタン (30 ml)に溶かした溶液を徐々に加えた。次にトリエチルアミン (1.31 g, 12.86 mmol)を加え、18 時間還流した。反応終了後、水を加え、飽和 NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/アセトン, 5:1)より精製した後、シクロヘキサンより再結晶し、黄色結晶の合成例 5 のアミジン(0.10 g, 収率 12%)を得た。Mp 64-65° C; FAB-MS: m/z 297 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 1.15 (3H, t, J = 7.6, CH₂Me), 2.69 (2H, q, J = 7.6, CH₂Me), 2.95 (2H, t, J = 6.0, OCH₂CH₂), 3.16 (6H, s, NMe₂), 4.54 (2H, t, J = 6.0, OCH₂CH₂), 7.11 (1H, dd, J = 7.7, 1.8, 8-H), 7.25 (1H, td, J = 7.7, 1.8, 9-H), 7.42 (1H, td, J = 7.7, 1.8, 10-H), 8.04 (1H, dd, J = 7.7, 1.8, 11-H), 8.79 (1H, s, 2-H); C₁₇H₂₀N₄O に対する理論分析値: C, 68.90; H, 6.80; N, 18.90. 元素分析: C, 69.02; H, 6.55; N, 18.81.

【0097】

【化 14】



R: 1-フェニル, 2-フェニル, 4-メチルフェニル, 4-tert-ブチルフェニル, 3-メチルフェニル

【0098】<合成例 6> N¹, N¹-ジメチル-N²-(5,6-ジヒドロ [1]ベンゾオキセピノ [5,4-d]ピリミジン-4-イル)ベンズアミジンの合成 (化 14: R = フェニル)
氷冷下、N,N-ジメチルベンズアミド (0.42 g, 2.82 mmol)に POCl₃ (491 mg, 3.20 mmol)を加え、室温で 1 時間攪拌した後、化 14 の左側に示す化合物(0.50 g, 2.35 mmol)を CHCl₃ (30 ml)に溶かした溶液を徐々に加えた。次にトリエチルアミン (721 mg, 7.14 mmol)を加え、6 時間還流した。反応終了後、水を加え、飽和 NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/アセトン, 4:1)より精製した後、n-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色針状晶の合成例 6 のアミジン(0.52 g, 収率 64%)を得た。Mp 105-106° C; FAB-MS: m/z 345 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 3.03 (2H, t, J = 5.9, OCH₂CH₂), 3.22 (6H, br s, NMe₂), 4.53 (2H, t, J = 5.9, OCH₂CH₂), 7.08 (1H, dd, J = 7.8, 1.6, 8-H), 7.10-7.43 (7H, m, 9, 10-

液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/アセトン, 4:1)より精製した後、n-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色針状晶の合成例 6 のアミジン(0.52 g, 収率 64%)を得た。Mp 105-106° C; FAB-MS: m/z 345 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 3.03 (2H, t, J = 5.9, OCH₂CH₂), 3.22 (6H, br s, NMe₂), 4.53 (2H, t, J = 5.9, OCH₂CH₂), 7.08 (1H, dd, J = 7.8, 1.6, 8-H), 7.10-7.43 (7H, m, 9, 10-

H および フェニル-H), 7.98 (1H, dd, J = 7.8, 1.6, 11-H), 8.49 (1H, s, 2-H); $C_{21}H_{20}N_4O$ に対する理論分析値: C, 73.23; H, 5.85; N, 16.27. 元素分析: C, 73.28; H, 5.93; N, 16.21.

<合成例 7> N^1, N^1 -ジメチル- N^2 -(5,6-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[5,4-d]ピリミジン-4-イル)-4-クロロベンズアミジンの合成 (化14: R=4-クロロフェニル)

氷冷下、 N, N -ジメチル-4-クロロベンズアミド (0.52 g, 2.82 mmol) に $POCl_3$ (491 mg, 3.20 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、化14の左側に示す化合物 (0.50 g, 2.35 mmol) を $CHCl_3$ (30 ml) に溶かした溶液を徐々に加えた。次にトリエチルアミン (721 mg, 7.14 mmol) を加え、24 時間還流した。反応終了後、水を加え、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で弱アルカリ性にした後、 $CHCl_3$ で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/アセトン, 4:1) より精製した後、n-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色針状晶の合成例 7 のアミジン (0.21 g, 収率 24%) を得た。Mp 170-171°C; FAB-MS: m/z 379 (MH^+), 381 ($MH^+ + 2$); 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.98 (2H, t, J = 5.9, 0 CH_2CH_2), 3.04 (6H, br s, NMe_2), 4.54 (2H, t, J = 5.9, OCH_2CH_2), 7.06-7.30 (6H, m, 8, 9-H および フェニル-H), 7.38 (1H, td, J = 7.8, 1.8, 10-H), 7.98 (1H, dd, J = 7.8, 1.8, 11-H), 8.51 (1H, s, 2-H); $C_{21}H_{19}ClN_4O$ に対する理論分析値: C, 66.58; H, 5.06; N, 14.79. 元素分析: C, 66.35; H, 5.11; N, 14.80.

<合成例 8> N^1, N^1 -ジメチル- N^2 -(5,6-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[5,4-d]ピリミジン-4-イル)-4-フルオロベンズアミジンの合成 (化14: R=4-フルオロフェニル)

氷冷下、 N, N -ジメチル-4-フルオロベンズアミド (0.47 g, 2.82 mmol) に $POCl_3$ (491 mg, 3.20 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、化14の左側に示す化合物 (0.50 g, 2.35 mmol) を $CHCl_3$ (30 ml) に溶かした溶液を徐々に加えた。次にトリエチルアミン (721 mg, 7.14 mmol) を加え、36 時間還流した。反応終了後、水を加え、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で弱アルカリ性にした後、 $CHCl_3$ で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色針状晶の合成例 8 のアミジン (0.23 g, 収率 27%) を得た。Mp 122-123°C; FAB-MS: m/z 363 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.98 (2H, t, J = 5.9, OCH_2CH_2), 3.07 (6H, br s, NMe_2), 4.53 (2H, t, J = 5.9, OCH_2CH_2), 6.94-7.26 (6H, m, 8, 9-H および フェニル-H), 7.36 (1H, td, J = 7.7, 1.8, 10-H), 7.98 (1H, dd, J = 7.7, 1.8, 11-H), 8.51 (1H, s, 2-H); $C_{21}H_{19}FN_4O$ に対する理論分析値: C, 69.60; H, 5.28; N, 15.46. 元

素分析: C, 69.76; H, 5.35; N, 15.54.

<合成例 9> N^1, N^1 -ジメチル- N^2 -(5,6-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[5,4-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルベンズアミジンの合成 (化14: R=3-メチルフェニル)

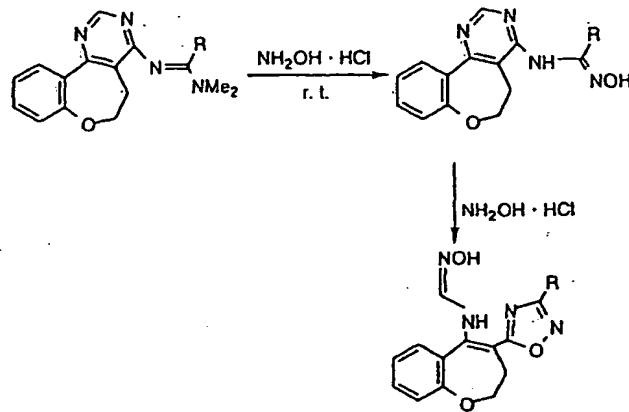
氷冷下、 N, N -ジメチル-3-メチルベンズアミド (0.46 g, 2.82 mmol) に $POCl_3$ (491 mg, 3.20 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、化14の左側に示す化合物 (0.50 g, 2.35 mmol) を $CHCl_3$ (30 ml) に溶かした溶液を徐々に加えた。次にトリエチルアミン (721 mg, 7.14 mmol) を加え、36 時間還流した。反応終了後、水を加え、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で弱アルカリ性にした後、 $CHCl_3$ で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/アセトン, 4:1) より精製した後、n-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色粉末状の合成例 9 のアミジン (0.38 g, 収率 45%) を得た。Mp 99-100°C; FAB-MS: m/z 359 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.28 (3H, s, Me), 2.96 (2H, t, J = 5.9, OCH_2CH_2), 3.03 (6H, br s, NMe_2), 4.50 (2H, t, J = 5.9, OCH_2CH_2), 6.96-7.12 (5H, m, 8-H および フェニル-H), 7.18 (1H, td, J = 7.8, 1.8, 9-H), 7.37 (1H, td, J = 7.8, 1.8, 10-H), 7.96 (1H, dd, J = 7.8, 1.8, 11-H), 8.53 (1H, s, 2-H); $C_{22}H_{22}N_4O$ に対する理論分析値: C, 73.72; H, 6.19; N, 15.63. 元素分析: C, 73.78; H, 6.25; N, 15.74.

<合成例 10> N -(5,6-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[5,4-d]ピリミジン-4-イル)ホルムアミドオキシムの合成 (化15右上の化合物: R=H)

合成例 3 のアミジン (0.19 g, 0.71 mmol) を乾燥 MeOH (4 ml) に溶かした後 $NH_2OH \cdot HCl$ (0.29 g, 4.25 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後、ジオキサンより再結晶し、白色粉末状の合成例 10 のホルムアミドオキシム (0.16 g, 収率 88%) を得た。Mp 245-248°C; IR (KBr): cm^{-1} 3440, 3070 (OH or NH); EI-MS: m/z 256 (M^+); 1H -NMR ($DMSO-d_6$): 2.88 (2H, t, J = 5.9, OCH_2CH_2), 4.54 (2H, t, J = 5.9, OCH_2CH_2), 7.13 (1H, d, J = 7.5, 8-H), 7.24 (1H, t, J = 7.5, 9-H), 7.49 (1H, t, J = 7.5, 10-H), 7.94 (1H, dd, J = 7.5, 1.7, 11-H), 8.01 (1H, d, J = 9.2, D_2O の添加でシングレットに変化, $NCH=NO$), 8.72 (1H, s, 2-H), 8.99 (1H, d, J = 9.2, D_2O により交換可能な NH), 10.64 (1H, br s, D_2O により交換可能な OH); $C_{13}H_{12}N_4O_2$ に対する理論分析値: C, 60.93; H, 4.72; N, 21.86. 元素分析: C, 60.78; H, 4.92; N, 21.84.

【0099】

【化15】



A-2 R: H, 2,3-ジヒドロ

【0100】＜合成例11＞N-(5,6-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[5,4-d]ピリミジン-4-イル)アセトアミドオキシムの合成(化15右上の化合物: R=メチル)

合成例4のアミジン(0.2 g, 0.71 mmol)を乾燥MeOH(8 ml)に溶かし、NH₂OH·HCl(59 mg, 0.85 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後EtOHより再結晶し、白色針状晶の合成例11のオキシム(0.15 g, 収率79%)を得た。Mp 215-218°C; IR(KBr): cm⁻¹ 3360, 3120(NH or OH); FAB-MS: m/z 271(MH⁺); ¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.30(3H, s, Me), 2.86(2H, t, J=5.8, OCH₂CH₂), 4.53(2H, t, J=5.8, OCH₂CH₂), 7.12(1H, br d, J=7.5, 8-H), 7.26(1H, br t, J=7.5, 9-H), 7.47(1H, td, J=7.5, 1.7, 10-H), 8.02(1H, dd, J=7.5, 1.7, 11-H), 8.49(1H, br, D₂Oにより交換可能なNH), 8.72(1H, s, 2-H), 10.49(1H, br s, D₂Oにより交換可能なOH); C₁₄H₁₄N₄O₂に対する理論分析値: C, 62.21; H, 5.22; N, 20.73. 元素分析: C, 62.36; H, 5.33; N, 20.94.

＜実施例3＞N-[4-([1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピン-5-イル]ホルムアミドオキシムの合成(化15右下の化合物: A-2-H)
合成例10のアミドオキシム(0.10 g, 0.39 mmol)を乾燥ジオキサン(4 ml)に溶かした後、乾燥MeOH(20 ml)およびNH₂OH·HCl(0.27 g, 3.90 mmol)を加え、24時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色針状晶の実施例3のホルムアミドオキシム(0.04 g, 収率38%)を得た。Mp 146-149°C; IR(KBr): cm⁻¹ 3320, 3240(NH or OH); FAB-MS: m/z 273(MH⁺); ¹H-NMR(CDCl₃): 2.72(2H, t, J=6.1, OCH₂CH₂), 4.55(2H, t, J=6.1, OCH₂CH₂), 7.07(1H, d, J=10, D₂Oの添加でシングレットに変化, NCH=NOH), 7.07-7.33(3H, m, D₂Oの添加で2Hのマルチブレットに変化, 8.9-H および OH), 7.44-7.53(2

H, m, 6,7-H), 8.51(1H, s, 3'-オキサジアゾリル H), 11.20(1H, d, J=10, D₂Oにより交換可能なNH); C₁₃H₁₂N₄O₃に対する理論分析値: C, 57.35; H, 4.44; N, 20.58. 元素分析: C, 57.26; H, 4.60; N, 20.51.

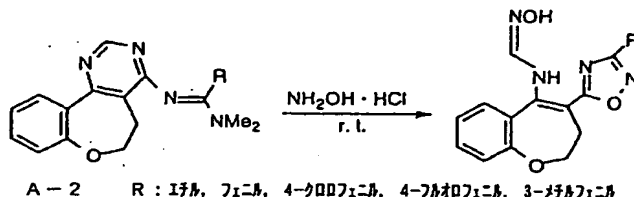
＜実施例4＞N-[4-(3-メチル[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピン-5-イル]ホルムアミドオキシム(20b)の合成(化15右下の化合物: A-2-CH₃)

合成例11のアミドオキシム(0.10 g, 0.37 mmol)を乾燥ジオキサン(6 ml)に溶かした後、乾燥MeOH(4 ml)およびNH₂OH·HCl(154 mg, 2.22 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した白色固体を濾取し、水洗後EtOHより再結晶し、白色針状晶の実施例4のホルムアミドオキシム(92 mg, 収率86%)を得た。Mp 179-181°C; IR(KBr): cm⁻¹ 3280 br(NH or OH); FAB-MS: m/z 287(MH⁺); ¹H-NMR(CDCl₃): 2.46(3H, s, Me), 2.68(2H, t, J=6.1, OCH₂CH₂), 4.53(2H, t, J=6.1, OCH₂CH₂), 7.06(1H, d, J=10.5, D₂Oの添加でシングレットに変化, NCH=NO), 7.26-7.51(5H, m, D₂Oの添加で4Hのマルチブレットに変化, 6,7,8,9-H および OH), 11.28(1H, d, J=10.5, D₂Oにより交換可能なNH); C₁₄H₁₄N₄O₃に対する理論分析値: C, 58.74; H, 4.93; N, 19.57. 元素分析: C, 58.73; H, 5.04; N, 19.47.

＜実施例5＞N-[4-(3-エチル[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピン-5-イル]ホルムアミドオキシムの合成(化16: A-2-C₂H₅)

合成例5のアミジン(89 mg, 0.30 mmol)を乾燥MeOH(5 ml)に溶かし、NH₂OH·HCl(42 mg, 0.60 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した白色固体を濾取し、水洗後n-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色結晶の実施例5のホルムアミドオキシム(60 mg, 収率67%)を得た。Mp 132-133°C; IR(KBr): cm⁻¹ 3200 br(NH or OH); FAB-MS: m/z 301(MH⁺); ¹H-NMR(CDCl₃): 1.37(3H, t, J=7.6, CH₂Me),

2.74 (2H, t, J = 6.4, OCH₂CH₂), 2.84 (2H, q, J = 7.6, CH₂Me), 4.56 (2H, t, J = 6.4, OCH₂CH₂), 7.06 (1H, d, J = 9.8, D₂Oの添加でシングレットに変化, NCH=NO), 7.21-7.54 (5H, m, D₂Oの添加で4Hのマルチブレットに変化, 6,7,8,9-H および OH), 11.87 (1H, d, J *



【0102】<実施例6>N-[4-(3-フェニル[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピン-5-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化16: A-2-C₆H₅)

合成例6のアミジン(100 mg, 0.30 mmol)を乾燥MeOH (5 ml)に溶かし、NH₂OH·HCl (375 mg, 5.40 mmol)を加え、室温で 168 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した白色固体を濾取し、水洗後 MeOHより再結晶し、白色針状晶の実施例6のホルムアミドオキシム(76 mg, 収率 73%)を得た。Mp 125-127° C; IR (KBr): cm⁻¹ 3210 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 349 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 2.75 (2H, t, J = 6.2, OCH₂CH₂), 4.58 (2H, t, J = 6.2, OCH₂CH₂), 7.12 (1H, d, J = 10.2, D₂Oの添加でシングレットに変化, NCH=NO), 7.19-7.51 (8H, m, D₂Oの添加で7Hのマルチブレットに変化, 6,7,8,9-H, 3',4',5'-フェニル H および OH), 8.23 (2H, dd, J = 7.8, 1.9, 2',6'-フェニル H), 11.72 (1H, d, J = 10.2, D₂Oにより交換可能なNH); C₁₉H₁₆N₄O₃ · 1/2H₂O に対する理論分析値: C, 63.86; H, 4.80; N, 15.68. 元素分析: C, 64.19; H, 5.00; N, 15.39.

<実施例7>N-[4-[3-(4-クロロフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピン-5-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化16: A-2-C₆H₄Cl)

合成例7のアミジン(114 mg, 0.30 mmol)を乾燥MeOH (5 ml)に溶かし、NH₂OH·HCl (125 mg, 1.80 mmol)を加え、室温で 9 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した白色固体を濾取し、水洗後 MeOHより再結晶し、白色粉末状の実施例7のホルムアミドオキシム(92 mg, 収率 80%)を得た。Mp 184-187° C; IR (KBr): cm⁻¹ 3150 (OH or NH); FAB-MS: m/z 383 (MH⁺), 385 (MH⁺ + 2); ¹H-NMR (CDCl₃): 2.74 (2H, t, J = 6.0, OCH₂CH₂), 4.57 (2H, t, J = 6.0, OCH₂CH₂), 7.14 (1H, d, J = 10, D₂Oの添加でシングレットに変化, NCH=NO), 7.22-7.34 (3H, m, D₂Oの添加で2Hのマルチブレットに変化, 3',5'-フェニル H および OH), 7.48 (4H, m, 6,7,8,9-H), 8.16 (2H, m, 2',6'-フェニル H), 11.63 (1H, d, J

* = 9.8, D₂Oにより交換可能なNH); C₁₉H₁₆N₄O₃に対する理論分析値: C, 59.99; H, 5.37; N, 18.66. 元素分析: C, 59.98; H, 5.55; N, 18.65.

【0101】

【化16】

J = 10, D₂Oにより交換可能なNH); C₁₉H₁₅ClN₄O₃に対する理論分析値: C, 59.62; H, 3.95; N, 14.64. 元素分析: C, 59.48; H, 4.10; N, 14.62.

<実施例8>N-[4-[3-(4-フルオロフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピン-5-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化16: A-2-C₆H₄F)

合成例8のアミジン(109 mg, 0.30 mmol)を乾燥MeOH (5 ml)に溶かし、NH₂OH·HCl (125 mg, 1.80 mmol)を加え、室温で 52 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した白色固体を濾取し、水洗後 MeOHより再結晶し、白色針状晶の実施例8のホルムアミドオキシム(56 mg, 収率 51%)を得た。Mp 199-202° C; IR (KBr): cm⁻¹ 3340, 3060 (OH or NH); FAB-MS: m/z 367 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 2.74 (2H, t, J = 6.1, OCH₂CH₂), 4.57 (2H, t, J = 6.1 Hz, OCH₂CH₂), 7.13 (1H, d, J = 9.8, D₂Oの添加でシングレットに変化, NCH=NO), 7.18-7.34 (5H, m, D₂Oの添加で4Hのマルチブレットに変化, 6,7,8,9-H および OH), 7.50 (2H, m, 3',5'-フェニル H), 8.22 (2H, m, 2',6'-フェニル H), 11.64 (1H, d, J = 9.8, D₂Oにより交換可能なNH); C₁₉H₁₅FN₄O₃に対する理論分析値: C, 62.29; H, 4.13; N, 15.29. 元素分析: C, 62.10; H, 4.20; N, 15.30.

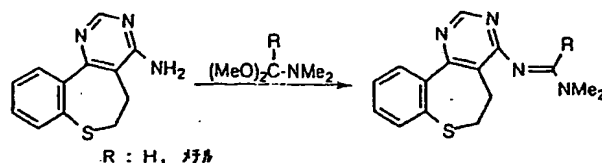
<実施例9>N-[4-[3-(3-メチルフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピン-5-イル]ホルムアミドオキシム(20g)の合成 (化16: A-2-C₆H₄CH₃)

合成例9のアミジン(107 mg, 0.30 mmol)を乾燥MeOH (5 ml)に溶かし、NH₂OH·HCl (209 mg, 3.00 mmol)を加え、室温で 48 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した白色固体を濾取し、水洗後 MeOHより再結晶し、白色粉末状の実施例9のホルムアミドオキシム(87 mg, 収率 77%)を得た。Mp 174-176° C; IR (KBr): cm⁻¹ 3210 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 363 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 2.42 (3H, s, Me), 2.75 (2H, t, J = 6.1, OCH₂CH₂), 4.58 (2H, t, J = 6.1, OCH₂CH₂), 7.14 (1H, d, J = 10, D₂Oの添加でシングレットに変化, NCH=NO), 7.2

1-7.38 (7H, m, D₂Oの添加で6Hのマルチブレットに変化, 6, 7, 8, 9-H, 4', 5'-フェニル H および OH), 8.06 (2H, m, 2', 6'-フェニル H), 11.75 (1H, d, J = 10, D₂Oにより交換可能なNH); C₂₀H₁₈N₄O₃ · CH₃OHに対する理論分析値: C, 63.95; H, 5.62; N, 14.20. 元素分析: C, 63.57; H, 5.61; N, 14.34.

<合成例 12> N¹, N¹-ジメチル-N²-(5, 6-ジヒドロ[1]ベンゾチエピノ[5, 4-d]ピリミジン-4-イル)ホルムアミジンの合成 (化 17: R=H)

J. Heterocyclic Chem., 28, 513, 1991 に記載された方法により調製した化 17 の左側に示す化合物 (0.4 g, 1.75 mmol) を乾燥トルエン (50 ml) に溶かし、N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (0.25 g, 2.10 mmol) を加え、24時間還流した。溶媒留去後、得られた *

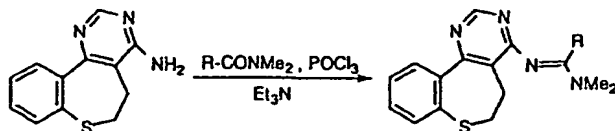


【0104】<合成例 13> N¹, N¹-ジメチル-N²-(5, 6-ジヒドロ[1]ベンゾチエピノ[5, 4-d]ピリミジン-4-イル)アセトアミジンの合成 (化 17: R=メチル)

化 17 の左側に示す化合物 (250 mg, 1.09 mmol) と N, N-ジメチルアセトアミドジメチルアセタール (190 mg, 1.41 mmol) を乾燥トルエン (30 ml) 中、16時間還流した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/アセトン, 5:1) より精製し、n-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色結晶の合成例 1-3 のアセトアミジン (0.24 g, 収率 74%) を得た。Mp 144-146° C; FAB-MS: m/z 299 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 2.17 (3H, s, Me), 2.83 (2H, t, J = 6.4, SCH₂CH₂), 3.12 (6H, br s, NMe₂), 3.40 (2H, t, J = 6.4, SCH₂CH₂), 7.34 (1H, t, J = 7.5, 9-H), 7.47 (1H, t, J = 7.5, 10-H), 7.62 (1H, d, J = 7.5, 8-H), 7.79 (1H, d, J = 7.5, 11-H), 8.82 (1H, s, 2-H); C₁₆H₁₈N₄S に対する理論分析値: C, 64.40; H, 6.08; N, 18.78. 元素分析: C, 64.53; H, 6.06; N, 18.89.

<合成例 14> N¹, N¹-ジメチル-N²-(5, 6-ジヒドロ[1]ベンゾチエピノ[5, 4-d]ピリミジン-4-イル)プロピオンアミジンの合成 (化 18: R=エチル)

氷冷下、N, N-ジメチルプロピオンアミド (0.33 g, 3.27※



【0106】<合成例 15> N¹, N¹-ジメチル-N²-(5, 6-ジヒドロ[1]ベンゾチエピノ[5, 4-d]ピリミジン-4-イル)ベンズアミジンの合成 (化 18: R=フェニル)

氷冷下、N, N-ジメチルベンズアミド (0.39 g, 2.62 mmol) を乾燥トルエン (50 ml) に溶かし、N, N-ジメチルホルムアミド

* 残渣をシクロヘキサンより再結晶し、白色針状晶の合成例 12 のホルムアミジン (0.47 g, 収率 90%) を得た。Mp 200-201° C; FAB-MS: m/z 285 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 2.30 (2H, t, J = 6.5, SCH₂CH₂), 3.16 (6H, s, NMe₂), 3.46 (2H, t, J = 6.5, SCH₂CH₂), 7.37 (1H, td, J = 7.4, 1.6, 9-H), 7.50 (1H, td, J = 7.4, 1.6, 10-H), 7.63 (1H, dd, J = 7.4, 1.6, 8-H), 7.77 (1H, dd, J = 7.4, 1.6, 11-H), 8.68 (1H, s, CHNMe₂), 8.77 (1H, s, 2-H); C₁₅H₁₆N₄S に対する理論分析値: C, 63.35; H, 5.67; N, 19.70. 元素分析: C, 63.22; H, 5.57; N, 19.40.

【0103】

【化 17】

20※ mmol) に POCl₃ (0.30 ml, 3.30 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した後、化 18 の左側に示す化合物 (0.50 g, 2.18 mmol) を DME (1, 2-ジメトキシエタン) (25 ml) に溶かした溶液を徐々に加えた。次にトリエチルアミン (1.71 ml, 12.14 mmol) を加え、12時間還流した。反応終了後、水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃ で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/アセトン, 4:1) より精製した後、n-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色針状晶の合成例 14 のプロピオンアミジン (0.10 g, 収率 15%) を得た。Mp 128-130° C; FAB-MS: m/z 313 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 1.16 (3H, t, J = 7.6, CH₂Me), 2.66 (2H, q, J = 7.6, CH₂Me), 2.83 (2H, t, J = 6.6, SCH₂CH₂), 3.12 (6H, s, NMe₂), 3.40 (2H, t, J = 6.6, SCH₂CH₂), 7.35 (1H, t, J = 7.5, 9-H), 7.49 (1H, t, J = 7.5, 10-H), 7.62 (1H, d, J = 7.5, 8-H), 7.79 (1H, d, J = 7.5, 11-H), 8.81 (1H, s, 2-H); C₁₇H₂₀N₄S に対する理論分析値: C, 65.35; H, 6.45; N, 17.92. 元素分析: C, 65.19; H, 6.21; N, 17.53.

【0105】

【化 18】

1) に POCl₃ (0.27 ml, 2.84 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した後、化 18 の左側に示す化合物 (0.50 g, 2.18 mmol) を CHCl₃ (50 ml) に溶かした溶液を徐々に加えた。次にトリエチルアミン (0.90 ml, 6.43 mmol) を加

え、8 時間還流した。反応終了後、水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/アセトン、4 : 1)より精製した後、n-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色針状晶の合成例 15 のベンズアミジン(0.76 g, 収率 97%)を得た。Mp 108-109° C; FAB-MS: m/z 361 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 2.88 (2H, t, J = 6.5, SCH₂CH₂), 2.92 (6H, br s, NMe₂), 3.48 (2H, t, J = 6.5, SCH₂CH₂), 7.20-7.38 (6H, m, 9-H および フェニル-H), 7.45 (1H, td, J = 7.5, 1.5, 10-H), 7.61 (1H, d, J = 7.5, 1.5, 8-H), 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 1.5, 11-H), 8.48 (1H, s, 2-H); C₂₁H₂₀N₄S に対する理論分析値: C, 69.97; H, 5.59; N, 15.54. 元素分析: C, 70.01; H, 5.70; N, 15.29.

<合成例 16> N¹, N¹-ジメチル-N²-(5, 6-ジヒドロ[1]ベンゾチエピノ[5, 4-d]ピリミジン-4-イル)-4-クロロベンズアミジンの合成 (化 18 : R=4-クロロフェニル)
氷冷下、N,N-ジメチル-4-クロロベンズアミド (0.48 g, 2.62 mmol) に POCl₃ (0.27 ml, 2.84 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した後、化 18 の左側に示す化合物 (0.50 g, 2.18 mmol) を CHCl₃ (50 ml) に溶かした溶液を徐々に加えた。次にトリエチルアミン (0.9 ml, 6.43 mmol) を加え、24 時間還流した。反応終了後、水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/アセトン、4 : 1)より精製した後、n-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色針状晶の合成例 16 のクロロベンズアミジン (0.10 g, 収率 11%) を得た。Mp 175-177° C; FAB-MS: m/z 395 (MH⁺), 397 (MH⁺+2); ¹H-NMR (CDCl₃): 2.88 (2H, t, J = 6.5, SCH₂CH₂), 2.99-3.17 (6H, br s, NMe₂), 3.47 (2H, t, J = 6.5, SCH₂CH₂), 7.18 (2H, m, 3', 5'-フェニル-H), 7.26 (2H, m, 2', 6'-フェニル-H), 7.36 (1H, td, J = 7.4, 1.6, 9-H), 7.49 (1H, t, J = 7.4, 1.6, 10-H), 7.62 (1H, dd, J = 7.4, 1.6, 8-H), 7.72 (1H, dd, J = 7.4, 1.6, 11-H), 8.49 (1H, s, 2-H); C₂₁H₁₉ClN₄S に対する理論分析値: C, 63.87; H, 4.85; N, 14.19. 元素分析: C, 63.65; H, 4.94; N, 14.00.

<合成例 17> N¹, N¹-ジメチル-N²-(5, 6-ジヒドロ[1]ベンゾチエピノ[5, 4-d]ピリミジン-4-イル)-4-フルオロベンズアミジンの合成 (化 18 : R=4-フルオロフェニル)
氷冷下、N,N-ジメチル-4-フルオロベンズアミド (0.44 g, 2.62 mmol) に POCl₃ (0.27 ml, 2.84 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した後、化 18 の左側に示す化合物 (0.50 g, 2.18 mmol) を 1,2-ジメトキシエタン (50 ml) に溶かした溶液を徐々に加えた。次にトリエチルアミン (0.90 ml, 6.43 mmol) を加え、1 時間還流した。反応

終了後、水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/アセトン、4 : 1)より精製した後、n-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色針状晶の合成例 16 のフルオロベンズアミジン (0.64 g, 収率 78%) を得た。Mp 75-77° C; FAB-MS: m/z 379 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 2.88 (2H, t, J = 6.5, SCH₂CH₂), 2.97-3.17 (6H, br s, NMe₂), 3.47 (2H, t, J = 6.5, SCH₂CH₂), 7.00 (2H, m, 3', 5'-フェニル-H), 7.22 (2H, m, 2', 6'-フェニル-H), 7.35 (1H, td, J = 7.4, 1.5, 9-H), 7.46 (1H, td, J = 7.4, 1.5, 10-H), 7.60 (1H, dd, J = 7.4, 1.5, 8-H), 7.73 (1H, dd, J = 7.4, 1.5, 11-H), 8.45 (1H, s, 2-H); C₂₁H₁₉FN₄S · 1/2C₆H₁₄ に対する理論分析値: C, 68.38; H, 6.22; N, 13.29. 元素分析: C, 68.27; H, 6.34; N, 13.31.

<合成例 18> N¹, N¹-ジメチル-N²-(5, 6-ジヒドロ[1]ベンゾチエピノ[5, 4-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルベンズアミジンの合成 (化 18 : R=3-メチルフェニル)

氷冷下、N,N-ジメチル-3-メチルベンズアミド (0.43 g, 2.62 mmol) に POCl₃ (0.27 ml, 2.84 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した後、化 18 の左側に示す化合物 (0.50 g, 2.18 mmol) を CHCl₃ (50 ml) に溶かした溶液を徐々に加えた。次にトリエチルアミン (0.90 ml, 6.43 mmol) を加え、20 時間還流した。反応終了後、水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/アセトン、4 : 1)より精製した後、n-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色結晶の合成例 18 メチルベンズアミジン (0.51 g, 収率 63%) を得た。Mp 95-96° C; FAB-MS: m/z 375 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 2.30 (3H, s, Me), 2.90 (2H, t, J = 6.5, SCH₂CH₂), 2.96-3.36 (6H, br s, NMe₂), 3.50 (2H, t, J = 6.5, SCH₂CH₂), 7.07-7.21 (4H, m, フェニル-H), 7.37 (1H, td, J = 7.5, 1.6, 9-H), 7.48 (1H, td, J = 7.5, 1.6, 10-H), 7.63 (1H, dd, J = 7.5, 1.5, 8-H), 7.73 (1H, dd, J = 7.5, 1.6, 11-H), 8.47 (1H, s, 2-H); C₂₂H₂₂N₄S に対する理論分析値: C, 70.56; H, 5.92; N, 14.96. 元素分析: C, 70.46; H, 6.00; N, 14.69.

<合成例 19> N-(5, 6-ジヒドロ[1]ベンゾチエピノ[5, 4-d]ピリミジン-4-イル)ホルムアミドオキシムの合成 (化 19 右上の化合物: R=H)

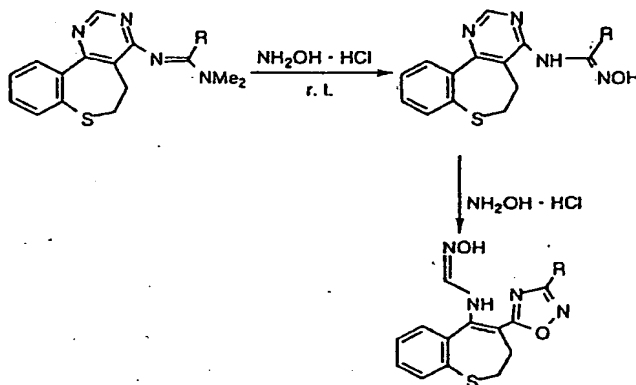
合成例 12 のアミジン (0.47 g, 1.65 mmol) を乾燥MeOH (10 ml) に溶かし、NH₂OH · HCl (0.69 g, 9.9 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗し、ジオキサンより再結晶し、白色結晶の合成例 19 のホルムアミドオキシム (0.40 g, 収率 89%) を得た。Mp 243-246° C; IR (KBr):

3440 br, 3180, 3090 cm^{-1} (OH or NH); EI-MS: m/z 272 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.78 (2H, t, $J = 6.2$, SCH_2CH_2), 3.46 (2H, t, $J = 6.2$, SCH_2CH_2), 7.44-7.71 (4H, m, 8, 9, 10, 11-H), 8.03 (1H, d, $J = 9.8$, D_2O の添加でシングレットに変化, NCH=NO), 8.73 (1H, s, 2-H), 8.86 (1H, d, $J = 9.8$, D_2O により交換可能な*

*NH), 10.69 (1H, s, D_2O により交換可能なOH); $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS} \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ に対する理論分析値: C, 56.59; H, 4.53; N, 20.31. 元素分析: C, 56.91; H, 4.56; N, 20.04.

【0107】

【化19】



A-3 R: H, 3,4

【0108】<合成例20>N-(5,6-ジヒドロ[1]ベンゾチエピン[5,4-d]ピリミジン-4-イル)アセトアミドオキシムの合成 (化19右上の化合物: R=メチル)

合成例13のアミジン(200 mg, 0.67 mmol)を乾燥MeOH (6 ml)に溶かし、 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (56 mg, 0.80 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO_3 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗し、EtOHより再結晶し、白色結晶の合成例20のアセトアミドオキシム(170 mg, 収率 89%)を得た。Mp 212-215° C; IR (KBr): 3380, 3120 cm^{-1} (NH or OH); FAB-MS: m/z 287 (MH^+); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.34 (3H, s, Me), 2.72 (2H, t, $J = 6.4$, SCH_2CH_2), 3.48 (2H, t, $J = 6.4$, SCH_2CH_2), 7.45-7.72 (4H, m, 8, 9, 10, 11-H), 8.43 (1H, s, D_2O により交換可能なNH), 8.72 (1H, s, 2-H), 10.55 (1H, s, D_2O により交換可能なOH); $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ に対する理論分析値: C, 58.72; H, 4.93; N, 19.57. 元素分析: C, 58.42; H, 5.04; N, 19.41.

<実施例10>N-[4-([1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ[1]ベンゾチエピン-5-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化19: A-3-H)

合成例19のアミドオキシム(0.30 g, 1.10 mmol)を乾燥ジオキサン (8 ml)に溶かした後、乾燥MeOH (14 ml)および $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.46 g, 6.62 mmol)を加え、24時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO_3 水溶液で弱アルカリ性にした後、 CHCl_3 で抽出した。有機層を常法処理し、得られた白色固体 n-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色結晶の実施例10のホルムアミドオキシム(0.07 g, 収率 22%)を得た。Mp 183-185° C; IR (KBr): cm^{-1} 3290, 3230 (NH or OH); FAB-MS: m/z 289 (MH^+); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.94 (1H, m, one of SCH_2CH_2), 3.14 (2H, m, each one of SCH_2CH_2),

3.48 (1H, m, one of SCH_2CH_2), 6.75 (1H, d, $J = 9.8$, D_2O の添加でシングレットに変化, NCH=NOH), 7.49-7.62 (3H, m, 7, 8, 9-H), 7.75 (1H, d, $J = 6.9$, 6-H), 9.14 (1H, s, 3'-オキサジアゾリル H), 10.71 (1H, s, D_2O により交換可能なOH), 11.22 (1H, d, $J = 9.8$, D_2O により交換可能なNH); $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ に対する理論分析値: C, 54.16; H, 4.20; N, 19.43. 元素分析: C, 54.04; H, 4.33; N, 19.21.

<実施例11>N-[4-(3-メチル[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ[1]ベンゾチエピン-5-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化19: A-3-CH₃)

合成例20のアミドオキシム(0.10 g, 0.35 mmol)を乾燥ジオキサン (8 ml)に溶かした後、乾燥MeOH (4 ml)および $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (150 mg, 2.10 mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO_3 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した白色固体を濾取し、水洗後 EtOHより再結晶し、白色結晶の実施例11のホルムアミドオキシム(0.10 g, 収率 95%)を得た。Mp 184-186° C; IR (KBr): cm^{-1} 3280 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 303 (MH^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 2.06 (1H, m, one of SCH_2CH_2), 2.47 (3H, s, Me), 3.11-3.33 (2H, m, each one of SCH_2CH_2), 3.55 (1H, m, one of SCH_2CH_2), 6.84 (1H, d, $J = 10.3$, D_2O の添加でシングレットに変化, NCH=NO), 7.38-7.55 (4H, m, D_2O の添加で3Hに変化, 7, 8, 9-H および D_2O により交換可能なOH), 7.74 (1H, d, $J = 6.8$, 6-H), 11.40 (1H, d, $J = 10.3$, D_2O により交換可能なNH); $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 1/5\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 9/10\text{HCl}$ に対する理論分析値: C, 50.17; H, 4.66; N, 16.26. 元素分析: C, 49.87; H, 4.27; N, 16.07.

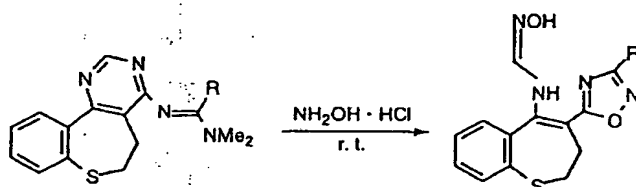
<実施例12>N-[4-(3-エチル[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ[1]ベンゾチエピン-5-イル]ホ

ホルムアミドオキシムの合成 (化 20 : A-3-C₂H₅)
 合成例 14 のアミジン (94 mg, 0.30 mmol) を乾燥 MeOH (5 ml) に溶かした後、NH₂OH・HCl (42 mg, 0.60 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した白色固体を濾取し、水洗後 n-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色結晶の実施例 12 のホルムアミドオキシム (84 mg, 収率 88%) を得た。Mp 143-145 °C; IR (KBr): cm⁻¹ 3280 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 317 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 1.39 (3H, t, J = 7.5, CH₂Me), 2.58 (1H, m, one of SCH₂CH₂), 2.85 (2H, *

* q, J = 7.5, CH₂Me), 3.26 (2H, m, each one of SCH₂CH₂), 3.61 (1H, m, one of SCH₂CH₂), 7.26-7.55 (5H, m, changed to 4H after addition of D₂O, 7, 8, 9-H, NCH=NO および D₂O により交換可能な OH), 7.76 (1H, d, J = 7.2, 1.7, 6-H), 12.34 (1H, d, J = 10.4, D₂O により交換可能な NH); C₁₅H₁₆N₄O₂S に対する理論分析値: C, 56.95; H, 5.10; N, 17.71. 元素分析: C, 56.68; H, 5.12; N, 17.62.

【0109】

【化 20】



A-3 R: フェニル, 2-フェニル, 4-クロロフェニル, 4-フルオロフェニル, 3-メチルフェニル

【0110】<実施例 13>N-[4-(3-フェニル[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ[1]ベンゾチエ

ビン-5-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化 20 : A-3-C₆H₅)

合成例 15 のアミジン (108 mg, 0.30 mmol) を乾燥 MeOH (5 ml) に溶かした後、NH₂OH・HCl (125 mg, 1.80 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した白色固体を濾取し、水洗後 MeOH より再結晶し、白色結晶の実施例 13 のホルムアミドオキシム (48 mg, 収率 44%) を得た。Mp 177-179 °C; IR (KBr): cm⁻¹ 3240, 3186 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 365 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 2.11 (1H, m, one of SCH₂CH₂), 3.19-3.39 (2H, m, each one of SCH₂CH₂), 3.56-3.65 (1H, m, one of SCH₂CH₂), 6.92 (1H, d, J = 10, D₂O の添加でシングレットに変化, NCH=NO), 7.38-7.57 (7H, m, changed to 6H after addition of D₂O, 7, 8, 9-H, 3', 4', 5'-フェニル H および D₂O により交換可能な OH), 7.75 (1H, d, J = 7.2, 6-H), 8.21 (2H, m, 2', 6'-フェニル H), 11.84 (1H, d, J = 10, D₂O により交換可能な NH); C₁₉H₁₆N₄O₂S に対する理論分析値: C, 62.64; H, 4.39; N, 15.38. 元素分析: C, 62.43; H, 4.64; N, 15.55.

<実施例 14>N-[4-[3-(4-クロロフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ[1]ベンゾチエビン-5-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化 20 : A-3-C₆H₄Cl)

合成例 16 のアミジン (118 mg, 0.30 mmol) を乾燥 MeOH (5 ml) に溶かした後、NH₂OH・HCl (209 mg, 3.00 mmol) を加え、室温で 120 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した白色固体を濾取し、水洗後 MeOH より再結

20

30

40

50

晶し、白色結晶の実施例 14 のホルムアミドオキシム (36 mg, 収率 30%) を得た。Mp 207-209 °C; IR (KBr): cm⁻¹ 3220 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 399 (MH⁺), 401 (MH⁺ + 2); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.85-2.09 (1H, m, one of SCH₂CH₂), 3.04-3.28 (2H, m, each one of SCH₂CH₂), 3.34-3.64 (1H, m, one of SCH₂CH₂), 6.89 (1H, d, J = 9.7, D₂O の添加でシングレットに変化, NCH=N), 7.55-7.77 (5H, m, 7, 8, 9-H および 3', 5'-フェニル H), 7.75 (1H, d, J = 7.1, 6-H), 8.17 (2H, d, J = 8.6, 2', 6'-フェニル H), 10.97 (1H, s, D₂O により交換可能な OH), 11.78 (1H, d, J = 9.7, D₂O により交換可能な NH); C₁₉H₁₅ClN₄O₂S に対する理論分析値: C, 57.21; H, 3.79; N, 14.05. 元素分析: C, 57.50; H, 4.10; N, 13.66.

<実施例 15>N-[4-[3-(4-フルオロフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ[1]ベンゾチエビン-5-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化 20 : A-3-C₆H₄F)

合成例 17 のアミジン (113 mg, 0.30 mmol) を乾燥 MeOH (5 ml) に溶かした後、NH₂OH・HCl (292 mg, 4.20 mmol) を加え、室温で 96 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後 MeOH より再結晶し、黄色結晶の実施例 15 のホルムアミドオキシム (83 mg, 収率 73%) を得た。Mp 204-207 °C; IR (KBr): cm⁻¹ 3250 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 383 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 3.27 (2H, m, SCH₂CH₂), 3.57 (2H, m, SCH₂CH₂), 6.92 (1H, d, J = 10, D₂O の添加でシングレットに変化, NCH=NO), 7.14-7.24 (3H, m, changed to 2H, 3', 5'-フェニル H および D₂O により交換可能な OH), 7.26-7.54 (3H, m, 7, 8, 9-H), 7.77 (1H, d, J = 7.2, 6-H), 8.18-8.26 (2H, m, 2', 6'-フェニル H), 1

1.77 (1H, d, J = 10, D₂Oにより交換可能なNH); C₁₉H₁₅N₄O₂Sに対する理論分析値: C, 59.68; H, 3.95; N, 14.65. 元素分析: C, 59.94; H, 4.23; N, 14.74.

<実施例 16> N-[4-[3-(3-メチルフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ[1]ベンゾチエピン-5-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化20: A-3-C₆H₄CH₃)

合成例 18 のアミジン (112 mg, 0.30 mmol) を乾燥 MeOH (5 ml) に溶かした後、NH₂OH・HCl (250 mg, 3.60 mmol) を加え、室温で 48 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した白色固体を濾取し、水洗後 MeOH より再結晶し、白色結晶の実施例 16 のホルムアミドオキシム (45 mg, 収率 40%) を得た。Mp 178-180° C; IR (KBr): cm⁻¹ 3240 br, 3060 (OH or NH), 1660 (C=N); FAB-MS: m/z 379 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 2.10 (1H, m, one of SCH₂CH₂), 3.43 (3H, s, Me), 3.19-3.38 (2H, m, each one of SCH₂CH₂), 3.59 (1H, m, one of SCH₂CH₂), 6.92 (1H, d, J = 10, D₂O の添加でシングレットに変化, NCH=NO), 7.30-7.50 (6H, m, D₂O の添加で 5H に変化, 7, 8, 9-H, 4', 5'-フェニル H および D₂O により交換可能な OH), 7.75 (1H, d, J = 7.1, 6-H), 8.03 (2H, m, 2', 6'-フェニル H), 11.86 (1H, d, J = 10, D₂O *

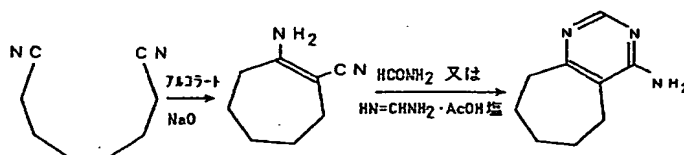
*により交換可能なNH); C₂₀H₁₈N₄O₂S に対する理論分析値: C, 63.48; H, 4.79; N, 14.80. 元素分析: C, 63.31; H, 4.83; N, 14.59.

<合成例 21> N¹, N¹-ジメチル-N²-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロペンタ[1,2-d]ピリミジン-4-イル)アセトアミジンの合成 (化22: R=メチル)

化21に示す反応式によって化22の左側に示す化合物を調製し、この化合物 (1.63 g, 10 mmol) と、N,N-ジメチルアセトアミド ジメチルアセタール (2.01 g, 15 mmol) とを乾燥トルエン (40 ml) 中、26 時間還流した。溶媒留去後、得られた残渣を中性アルミナカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル, 4: 1) より分離し、無色油状物質の合成例 21 のアセトアミジン (0.31 g, 収率 13.3%) を得た。FAB-MS: m/z 233 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 1.57 (2H, m, 7-H), 1.72 (2H, m, 6-H), 1.87 (2H, m, 8-H), 2.12 (3H, s, Me), 2.79 (2H, t, J = 5.5, 5-H), 3.02 (2H, t, J = 5.5, 9-H), 3.14 (6H, s, NMe₂), 8.51 (1H, s, 2-H); 高分解 FAB-MS: m/z C₁₃H₂₁N₄ に対する計算値: 233.1766. 元素分析: 233.1749 (MH⁺).

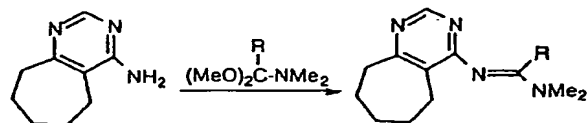
【0111】

【化21】



【0112】

【化22】



R: 基

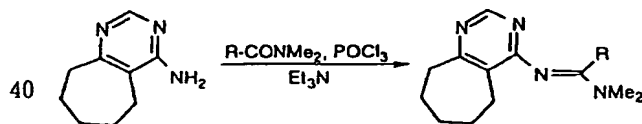
【0113】<合成例 22> N¹, N¹-ジメチル-N²-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロペンタ[1,2-d]ピリミジン-4-イル)プロピオンアミジンの合成 (化23: R=エチル)

化23の左側に示す化合物 (1.00 g, 6.13 mmol) を乾燥 C HCl₃ に溶かした後、N,N-ジメチルプロピオンアミド (0.68 g, 6.75 mmol) および POCl₃ (0.85 ml, 9.06 mmol) を加えた。次にトリエチルアミン (4.30 ml, 30.65 mmol) を加え、50 時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃ で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣を中性アルミナカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル, 8: 1) より分離し、無色油状物質の合成例 22 のプロピオンアミジン (0.83 g, 収率 54.7%) を得た。FA

B-MS: m/z 247 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 1.60 (3H, t, J = 7.6, CH₂Me), 1.57 (2H, m, 7-H), 1.70 (2H, m, 6-H), 1.86 (2H, m, 8-H), 2.46 (2H, q, J = 7.6, CH₂Me), 2.75 (2H, t, J = 5.5, 5-H), 2.93 (2H, t, J = 5.5, 9-H), 3.09 (6H, s, NMe₂), 8.52 (1H, s, 2-H); C₁₄H₂₂N₄ · 1/2H₂O に対する理論分析値: C, 65.85; H, 9.08; N, 21.94. 元素分析: C, 66.04; H, 8.76; N, 21.70.

【0114】

【化23】



R: 基, 基, 4-クロロベン基, 4-フルオロベン基, 3-メチルベン基

【0115】<合成例 23> N¹, N¹-ジメチル-N²-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロペンタ[1,2-d]ピリミジン-4-イル)ベンズアミジンの合成 (化23: R=フェニル)

化23の左側に示す化合物 (750 mg, 4.60 mmol) を乾燥 C HCl₃ に溶かした後、N,N-ジメチルベンズアミド (754 mg, 5.06 mmol) および POCl₃ (0.65 ml, 6.93 mmol) を加えた。次にトリエチルアミン (1.80 ml, 12.86 mmol) を

加え、52 時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣を中性アルミナカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル, 8 : 1)より分離した後、更に石油エーテルより再結晶し、白色結晶の合成例 2 3 のベンズアミジン(706.9 mg, 収率 52.3%)を得た。Mp 95-96 ° C; FAB-MS: m/z 295 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 1.51 (2H, m, 7-H), 1.60 (2H, m, 6-H), 1.81 (2H, m, 8-H), 2.75 (2H, t, J = 5.5, 5-H), 2.84 (2H, t, J = 5.5, 9-H), 3.05 (6H, br s, NMe₂), 7.25 (5H, m, フェニル-H), 8.26 (1H, s, 2-H); C₁₈H₂₂N₄に対する理論分析値: C, 73.44; H, 7.53; N, 19.03. 元素分析: C, 73.36; H, 7.54; N, 18.93.

<合成例 2 4> N¹, N¹-ジメチル-N²-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロペンタ [1, 2-d] ピリミジン-4-イル)-4-クロロベンズアミジンの合成 (化 2 3 : R=4-クロロフェニル)

化 2 3 の左側に示す化合物(2.00 g, 12.27 mmol)を乾燥CHCl₃に溶かした後、N, N-ジメチル-4-クロロベンズアミド (2.48 g, 13.50 mmol) および POCl₃ (1.75 ml, 18.65 mmol)を加えた。次にトリエチルアミン (5.15 ml, 36.79 mmol)を加え、52 時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣を中性アルミナカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル, 8 : 1)より分離し、無色油状物質の合成例 2 4 のクロロベンズアミジン(0.89 g, 収率 22.1%)を得た。FAB-MS: m/z 329 (MH⁺), 331 (MH⁺+2); ¹H-NMR (CDCl₃): 1.54 (2H, m, 7-H), 1.64 (2H, m, 6-H), 1.84 (2H, m, 8-H), 2.77 (2H, t, J = 5.5, 5-H), 2.89 (2H, t, J = 5.5, 9-H), 3.06 (6H, br s, NMe₂), 7.13 (2H, m, 3', 5'-フェニル H), 7.29 (2H, m, 2', 6'-フェニル H), 8.26 (1H, s, 2-H); C₁₈H₂₁ClN₄ · 1/3CH₃COOC₂H₅に対する理論分析値: C, 64.77; H, 6.61; N, 15.64. 元素分析: C, 64.56; H, 6.69; N, 16.02.

<合成例 2 5> N¹, N¹-ジメチル-N²-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロペンタ [1, 2-d] ピリミジン-4-イル)-4-フルオロベンズアミジンの合成 (化 2 3 : R=4-フルオロフェニル)

化 2 3 の左側に示す化合物(1.10 g, 6.75 mmol)を乾燥CHCl₃に溶かした後、N, N-ジメチル-4-フルオロベンズアミド (1.24 g, 7.42 mmol) および POCl₃ (0.95 ml, 10.12 mmol)を加えた。次にトリエチルアミン (2.85 ml, 20.36 mmol)を加え、50 時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣を中性アルミナカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル, 8 : 1)より分離した後、更に石油エーテルより再結晶し、無色柱状晶の合成例 2 5 のフル

オロベンズアミジン(0.86 g, 収率 41.1%)を得た。Mp 73-74 ° C; FAB-MS: m/z 313 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 1.49 (2H, m, 7-H), 1.60 (2H, m, 6-H), 1.81 (2H, m, 8-H), 2.71 (2H, t, J = 5.5, 5-H), 2.80 (2H, t, J = 5.5, 9-H), 3.02 (6H, br s, NMe₂), 6.94 (2H, m, 3', 5'-フェニル H), 7.15 (2H, m, 2', 6'-フェニル H), 8.29 (1H, s, 2-H); C₁₈H₂₁N₄に対する理論分析値: C, 69.21; H, 6.78; N, 17.94. 元素分析: C, 69.46; H, 6.70; N, 17.88.

<合成例 2 6> N¹, N¹-ジメチル-N²-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロペンタ [1, 2-d] ピリミジン-4-イル)-3-メチルベンズアミジンの合成 (化 2 3 : R=3-メチルフェニル)

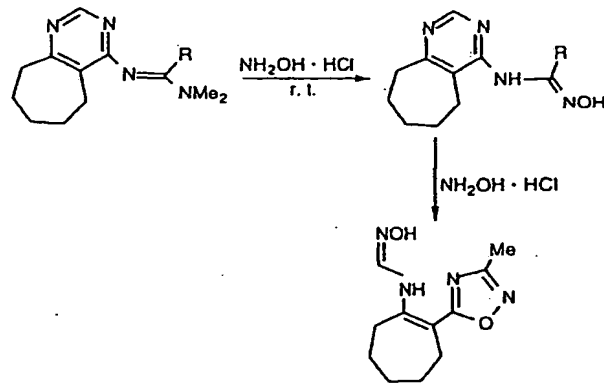
化 2 3 の左側に示す化合物(1.00 g, 6.13 mmol)を乾燥CHCl₃に溶かした後、N, N-ジメチル-3-メチルベンズアミド (1.10 g, 6.74 mmol) および POCl₃ (0.90 ml, 9.59 mmol)を加えた。次にトリエチルアミン (3.10 ml, 22.14 mmol)を加え、28 時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣を中性アルミナカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル, 8 : 1)より分離し、無色油状物質の合成例 2 6 のメチルベンズアミジン(0.35 g, 収率 18.5%)を得た。FAB-MS: m/z 309 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 1.50 (2H, m, 7-H), 1.60 (2H, m, 6-H), 1.81 (2H, m, 8-H), 2.26 (3H, s, Me), 2.74 (2H, t, J = 5.5, 5-H), 2.82 (2H, t, J = 5.5, 9-H), 3.03 (6H, br s, NMe₂), 6.92-7.17 (4H, m, フェニル-H), 8.28 (1H, s, 2-H); C₁₉H₂₄N₄ · 1/2H₂Oに対する理論分析値: C, 71.83; H, 7.88; N, 17.61. 元素分析: C, 71.61; H, 7.78; N, 17.32.

<合成例 2 7> N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5H-シクロペンタ [1, 2-d] ピリミジン-4-イル)アセトアミドオキシムの合成 (化 2 4 右上の化合物: R=メチル)

合成例 2 1 のアミジン(1.06 g, 0.5 mmol)を乾燥MeOH (6 ml)に溶かし、NH₂OH · HCl (0.43 g, 0.6 mmol)を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後 MeOHより再結晶し、白色針状晶の合成例 2 7 のアセトアミドオキシム(0.63 g, 収率 57.4%)を得た。Mp 184 ° C; IR(KBr): cm⁻¹ 3390 (NH or OH); FAB-MS: m/z 221 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.71 (4H, m, 6 および 7-H), 1.94 (2H, m, 8-H), 2.79 (2H, t, J = 5.5, 5-H), 2.99 (2H, t, J = 5.5, 9-H), 8.32 (1H, s, D₂Oにより交換可能なNH), 8.53 (1H, s, 2-H), 10.51 (1H, s, D₂Oにより交換可能なOH); C₁₁H₁₆N₄Oに対する理論分析値: C, 59.98; H, 7.32; N, 25.44. 元素分析: C, 59.61; H, 7.30; N, 25.26.

【0116】

【化 2 4】



B-1 R: メチル

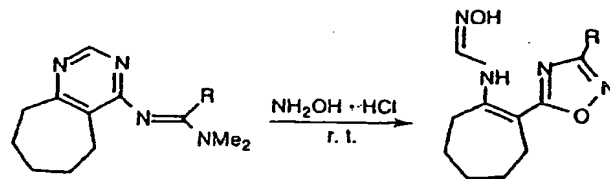
【0117】＜実施例 17＞N-[2-(3-メチル[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘプタン-1-イル]ホルムアミドオキシム(32b)の合成(化24: B-1-CH₃)
 合成例 27 のアミドオキシム(200 mg, 0.91 mmol)を乾燥 MeOH (10 ml)に溶かし、NH₂OH·HCl (379 mg, 5.45 mmol)を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後 MeOH より再結晶し、白色針状晶の実施例 17 のホルムアミドオキシム(89 mg, 収率 41.3%)を得た。Mp 178-179 °C; FAB-MS: m/z 237 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.53 (4H, m, 4 および 5-H), 1.76 (2H, m, 6-H), 2.30 (3H, s, Me), 2.68 (2H, m, 3-H), 2.78 (2H, m, 7-H), 7.65 (1H, d, J = 10, D₂O の添加でシングレットに変化, NCH=NO), 10.44 (1H, br s, D₂O により交換可能な OH), 11.27 (1H, d, J = 10, D₂O により交換可能な NH); C₁₁H₁₆N₄O₂ · 1/5 CH₃OH に対する理論分析値: C, 55.38; H, 6.92; N, 23.08. 元素分析: C, 55.70; H, 6.83; N, 23.03.
 ＜実施例 18＞N-[2-(3-エチル[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘプタン-1-イル]ホルムアミドオキ *

* シムの合成(化25: B-1-C₂H₅)

合成例 22 のアミジン(237.5 mg, 0.97 mmol)を乾燥 MeOH (5 ml)に溶かし、NH₂OH·HCl (135 mg, 1.94 mmol)を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後 MeOH より再結晶し、白色針状晶の実施例 18 のホルムアミドオキシム(126.2 mg, 収率 52%)を得た。Mp 164-165 °C; IR (KBr): cm⁻¹ 3220br, 3140 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 251 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.26 (3H, t, J = 7.5, CH₂Me), 1.56 (4H, m, 4 および 5-H), 1.76 (2H, m, 6-H), 2.67 (4H, m, 3-H および CH₂Me), 2.79 (2H, m, 7-H), 7.67 (1H, d, J = 9.8, D₂O の添加でシングレットに変化, NCH=NO), 10.45 (1H, s, D₂O により交換可能な OH), 11.45 (1H, d, J = 9.8, D₂O により交換可能な NH); C₁₂H₁₈N₄O₂ に対する理論分析値: C, 57.58; H, 7.25; N, 22.38. 元素分析: C, 57.46; H, 7.16; N, 22.45.

【0118】

【化25】



B-1 R: エチル, フェニル, 4-クロロフェニル, 4-フルオロフェニル, 3-メチルフェニル

【0119】＜実施例 19＞N-[2-(3-フェニル[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘプタン-1-イル]ホルムアミドオキシムの合成(化25: B-1-C₆H₅)
 合成例 23 のアミジン(175 mg, 0.60 mmol)を乾燥 MeOH (8 ml)に溶かし、NH₂OH·HCl (414 mg, 5.95 mmol)を加え、室温で 22 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後 MeOH より再結晶し、白色針状晶の実施例 19 のホルムアミドオキシム(108 mg, 収率 60.8%)を得た。Mp 170-173 °C; IR (KBr): cm⁻¹ 3200 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 299 (MH⁺); ¹H-NMR

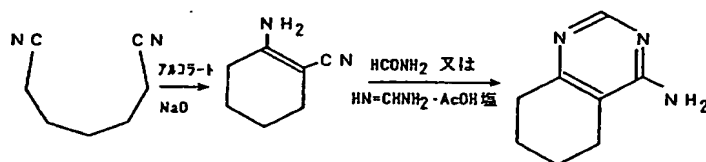
(DMSO-d₆): 1.58 (4H, m, 4 および 5-H), 1.76 (2H, m, 6-H), 2.74 (2H, m, 3-H), 2.86 (2H, m, 7-H), 7.56 (3H, m, 3', 4', 5'-フェニル H), 7.79 (1H, d, J = 10, D₂O の添加でシングレットに変化, NCH=NO), 8.14 (2H, dd, J = 8.0, 1.8, 2', 6'-フェニル H), 10.78 (1H, s, D₂O により交換可能な OH), 11.84 (1H, d, J = 10, D₂O により交換可能な NH); C₁₆H₁₈N₄O₂ に対する理論分析値: C, 64.41; H, 6.08; N, 18.78. 元素分析: C, 64.24; H, 6.19; N, 18.67.

＜実施例 20＞N-[2-[3-(4-クロロフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-シクロヘプタン-1-イル]ホル

ムアミドオキシムの合成 (化 25 : B-1-C₆H₄Cl)
 合成例 24 のアミジン (246.8 mg, 0.75 mmol) を乾燥 MeOH (10 ml) に溶かし、NH₂OH・HCl (522 mg, 7.51 mmol) を加え、室温で 21 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後 MeOH より再結晶し、白色針状晶の実施例 20 のホルムアミドオキシム (175.9 mg, 収率 70.6%) を得た。Mp 189-191 °C; IR (KBr): cm⁻¹ 3220 br, 3140 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 333 (MH⁺), 335 (MH⁺+2); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.57 (4H, m, 4 および 5-H), 1.78 (2H, m, 6-H), 2.73 (2H, m, 3-H), 2.85 (2H, m, 7-H), 7.57 (2H, d, J = 8.5, 3', 5'-フェニル H), 7.81 (1H, d, J = 9.8, D₂O の添加でシングレットに変化, NCH=NO), 8.13 (2H, d, J = 8.5, 2', 6'-フェニル H), 10.79 (1H, s, D₂O により交換可能な OH), 11.84 (1H, d, J = 9.8, D₂O により交換可能な NH); C₁₆H₁₇ClN₄O₂・1/9CH₃OH・1/4H₂O に対する理論分析値: C, 56.72; H, 5.27; N, 16.43. 元素分析: C, 56.81; H, 5.56; N, 16.12.

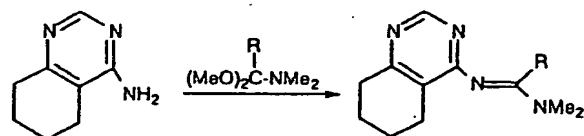
<実施例 21> N-[2-[3-(4-フルオロフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-シクロヘプタン-1-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化 25 : B-1-C₆H₄F)
 合成例 25 のアミジン (360.2 mg, 1.15 mmol) を乾燥 MeOH (10 ml) に溶かし、NH₂OH・HCl (481 mg, 6.92 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後 MeOH より再結晶し、白色針状晶の実施例 21 のホルムアミドオキシム (306.7 mg, 収率 84.1%) を得た。Mp 185-188 °C; IR (KBr): cm⁻¹ 3220 br, 3140 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 317 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.57 (4H, m, 4 および 5-H), 1.76 (2H, m, 6-H), 2.73 (2H, m, 3-H), 2.85 (2H, m, 7-H), 7.35 (2H, d, J = 8.9, 3', 5'-フェニル H), 7.80 (1H, d, J = 9.8, D₂O の添加でシングレットに変化, NCH=NO), 8.19 (2H, m, 2', 6'-フェニル H), 10.77 (1H, s, D₂O により交換可能な OH), 11.83 (1H, d, J = 9.8, D₂O により交換可能な NH); C₁₆H₁₇FN₄O₂ に対する理論分析値: C, 60.75; H, 5.42; N, 17.71. 元素分析: C, 60.72; H, 5.55; N, 17.80.

*



【0121】

【化 27】



R: H, Me

50 【0122】 <合成例 29> N',N'-ジメチル-N²-(5,6,

* <実施例 22> N-[2-[3-(3-メチルフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-シクロヘプタン-1-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化 25 : B-1-C₆H₄CH₃)
 合成例 26 のアミジン (219 mg, 0.71 mmol) を乾燥 MeOH (8 ml) に溶かし、NH₂OH・HCl (494 mg, 7.11 mmol) を加え、室温で 9 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後 MeOH より再結晶し、白色針状晶の実施例 22 のホルムアミドオキシム (148.3 mg, 収率 66.9%) を得た。Mp 165-168 °C; IR (KBr): cm⁻¹ 3160 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 313 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.57 (4H, m, 4 および 5-H), 1.77 (2H, m, 6-H), 2.40 (3H, s, Me), 2.74 (2H, m, 3-H), 2.86 (2H, m, 7-H), 7.40 (2H, m, 4', 5'-フェニル H), 7.80 (1H, d, J = 9.9, D₂O の添加でシングレットに変化, NCH=NO), 7.90 (1H, m, 6'-フェニル H), 7.98 (1H, s, 2'-フェニル H), 10.84 (1H, s, D₂O により交換可能な OH), 11.84 (1H, d, J = 9.9, D₂O により交換可能な NH); C₁₇H₂₀N₄O₂・1/4H₂O に対する理論分析値: C, 64.38; H, 6.47; N, 17.67. 元素分析: C, 64.45; H, 6.48; N, 17.88.

<合成例 28> N',N'-ジメチル-N²-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ホルムアミジンの合成 (化 27 : R=H)

化 26 に示す反応式によって化 27 の左側に示す化合物を調製し、この化合物 (400 mg, 2.68 mmol) と N,N'-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (383 mg, 3.22 mmol) を乾燥トルエン (40 ml) 中、9 時間還流した。溶媒留去後、得られた残渣を n-ヘキサンより再結晶し、白色針状晶の合成例 28 のホルムアミジン (408 mg, 収率 74.5%) を得た。Mp 67-69 °C; FAB-MS: m/z 205 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 1.86 (4H, m, 6-H および 7-H), 2.74 (4H, m, 5-H および 8-H), 3.13 (6H, s, NMe₂), 8.52 (1H, s, 2-H), 8.54 (1H, s, CHNMe₂); C₁₁H₁₆N₄ に対する理論分析値: C, 64.68; H, 7.90; N, 27.43. 元素分析: C, 64.54; H, 7.74; N, 27.36.

【0120】

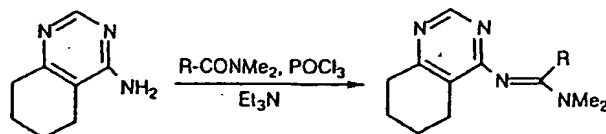
【化 26】

7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)アセトアミジンの合成(化27: R=メチル)

化27の左側に示す化合物(400 mg, 2.68 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミドジメチルアセタール(535 mg, 4.02 mmol)を乾燥トルエン(40 ml)中、33時間還流した。溶媒留去後、得られた残渣を中性アルミナカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル, 2:1)より分離し、無色油状物質の合成例29のアセトアミジン(189.6 mg, 収率 32.4%)を得た。FAB-MS: m/z 219 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 1.82 (4H, m, 6-H および 7-H), 2.04 (3H, s, Me), 2.50 (2H, t, J=5.7, 5-H), 2.78 (2H, t, J=5.7, 8-H), 3.09 (6H, s, NMe₂), 8.57 (1H, s, 2-H); C₁₂H₁₈N₄ · 1/2H₂Oに対する理論分析値: C, 63.35; H, 8.36; N, 24.64. 元素分析: C, 63.57; H, 8.00; N, 24.56.

<合成例30>N¹,N¹-ジメチル-N²-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオンアミジンの合成(化28: R=エチル)

化28の左側に示す化合物(2.00 g, 13.42 mmol)を乾燥*



R: エチル, フェニル, 4-クロロフェニル, 4-フルオロフェニル, 3-メチルフェニル

【0124】<合成例31>N¹,N¹-ジメチル-N²-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミジンの合成(化28: R=フェニル)

氷冷下、N,N-ジメチルベンズアミド(180 mg, 1.21 mmol)にPOCl₃(0.12 ml, 1.21 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。化28の左側に示す化合物(150 mg, 1.01 mmol)を乾燥CHCl₃に溶かした溶液を徐々に加えた。次にトリエチルアミン(0.55 ml, 3.93 mmol)を加え、24時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/アセトン, 3:1)より分離し、更にn-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色結晶の合成例31のベンズアミジン(82.8 mg, 収率 29.4%)を得た。Mp 119-120° C; FAB-MS: m/z 280 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 1.79 (4H, m, 6 および 7-H), 2.55 (2H, m, 5-H), 2.78 (2H, m, 8-H), 3.10 (6H, br s, NMe₂), 7.17-7.32 (5H, m, フェニル-H), 8.26 (1H, s, 2-H); C₁₇H₂₀N₄に対する理論分析値: C, 72.83; H, 7.19; N, 19.98. 元素分析: C, 72.48; H, 7.01; N, 19.91.

<合成例32>N¹,N¹-ジメチル-N²-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-4-クロロベンズアミジンの合成(化28: R=4-クロロフェニル)

化28の左側に示す化合物(300 mg, 2.01 mmol)を乾燥CHCl₃に溶かした後、N,N-ジメチル-4-クロロベンズアミド

(1.49 g, 14.76 mmol) および POCl₃(1.90 ml, 20.24 mmol)を加えた。次にトリエチルアミン(4.15 ml, 29.62 mmol)を加え、35時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣を中性アルミナカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル, 3:1)より分離し、無色結晶の合成例30のプロピオンアミジン(1.72 g, 収率 34.4%)を得た。Mp 48-50° C; FAB-MS: m/z 233 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 1.07 (3H, t, J=7.7, CH₂Me), 1.83 (4H, m, 6 および 7-H), 2.48 (4H, m, 5-H および CH₂Me), 2.78 (2H, t, J=5.8, 8-H), 3.12 (6H, s, NMe₂), 8.57 (1H, s, 2-H); C₁₃H₂₀N₄ · 1/4H₂Oに対する理論分析値: C, 65.87; H, 8.66; N, 23.65. 元素分析: C, 66.17; H, 8.50; N, 23.73.

【0123】

【化28】

ド(442 mg, 2.41 mmol)およびPOCl₃(0.28 ml, 3.06 mmol)を加えた。次にトリエチルアミン(1.00 ml, 7.14 mmol)を加え、24時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル, 1:1)より分離し、無色油状物質の合成例32のクロロベンズアミジン(123.7 mg, 収率19.5%)を得た。FAB-MS: m/z 315 (MH⁺), 317 (MH⁺+2); ¹H-NMR (CDCl₃): 1.80 (4H, m, 6および7-H), 2.55 (2H, m, 5-H), 2.80 (2H, m, 8-H), 3.10 (6H, br s, NMe₂), 7.15 (2H, d, J=8.5, 3',5'-フェニル H), 7.30 (2H, m, 2',6'-フェニル H), 8.27 (1H, s, 2-H); C₁₇H₁₉ClN₄ · 1/4CH₃COOC₂H₅に対する理論分析値: C, 64.13; H, 6.24; N, 16.62. 元素分析: C, 63.74; H, 6.36; N, 16.76.

<合成例33>N¹,N¹-ジメチル-N²-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-4-フルオロベンズアミジンの合成(化28: R=4-フルオロフェニル)

化28の左側に示す化合物(350 mg, 2.35 mmol)を乾燥CHCl₃に溶かした後、N,N-ジメチル-4-フルオロベンズアミド(471 mg, 2.82 mmol)およびPOCl₃(0.28 ml, 3.06 mmol)を加えた。次にトリエチルアミン(1.00 ml, 7.14 mmol)を加え、24時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理し、得られた

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/アセトン, 2 : 1)より分離し、無色油状物質の合成例 3 3 フルオロベンズアミジン(88.9 mg, 収率12.7%)を得た。FAB-MS: m/z 299 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 1.77 (4H, m, 6 および 7-H), 2.50 (2H, m, 5-H), 2.70 (2H, m, 8-H), 3.04 (6H, br s, NMe₂), 6.96 (2H, m, 3', 5'-フェニル H), 7.18 (2H, m, 2', 6'-フェニル H), 8.32 (1H, s, 2-H); C₁₇H₁₉FN₄ · 1/3H₂Oに対する理論分析値: C, 67.03; H, 6.46; N, 18.40. 元素分析: C, 67.13; H, 6.53; N, 18.03.

<合成例 3 4> N', N'-ジメチル-N²-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-3-メチルベンズアミジンの合成 (化 2 8 : R=3-メチルフェニル)

化 2 8 の左側に示す化合物(250 mg, 1.68 mmol)を乾燥CHCl₃に溶かした後、N, N-ジメチル-3-メチルベンズアミド(328 mg, 2.01 mmol)および POCl₃(0.20 ml, 2.13 mmol)を加えた。次にトリエチルアミン(0.45 ml, 3.21 mmol)を加え、24 時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/アセトン, 4 : 1)より分離し、更に石油エーテルより再結晶し、白色結晶の合成例 3 4 のメチルベンズアミジン(142.4 mg, 収率 56.5%)を得た。Mp 91-92° C; FAB-MS: m/z 295 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 1.76 (4H, m, 6*

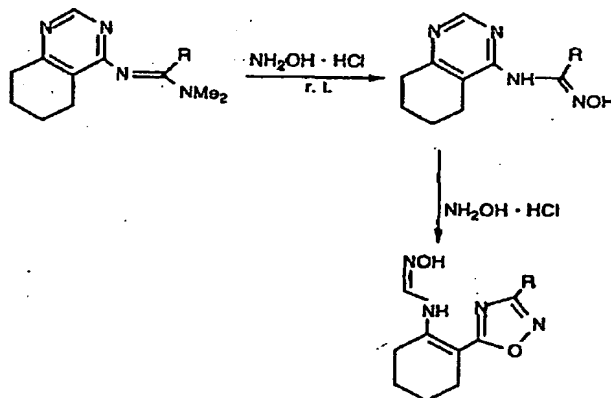
* および 7-H), 2.27 (3H, s, Me), 2.51 (2H, m, 5-H), 2.67 (2H, m, 8-H), 3.02 (6H, br s, NMe₂), 6.93-7.17 (4H, m, フェニル-H), 8.33 (1H, s, 2-H); C₁₈H₂₂N₄に対する理論分析値: C, 73.44; H, 7.53; N, 19.03. 元素分析: C, 73.67; H, 7.64; N, 19.17.

<合成例 3 5> N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ホルムアミドオキシムの合成 (化 2 9 右上の化合物: R=H)

合成例 2 8 のアミジン(142 mg, 0.70 mmol)を乾燥MeOH(6 ml)に溶かし、NH₂OH · HCl(58 mg, 0.84 mmol)を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後 MeOHより再結晶し、白色針状晶の合成例 3 5 のホルムアミドオキシム(106.3 mg, 収率 79.5%)を得た。Mp 199-201° C; IR(KBr): cm⁻¹ 3420, 3130(NH or OH); FAB-MS: m/z 193 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.77 (4H, m, 6 および 7-H), 2.51 (2H, m, 5 および 8-H), 7.99 (2H, s, D₂Oの添加で1Hに変化, NCH=NO および D₂Oにより交換可能なNH), 8.45 (1H, s, 2-H), 10.72 (1H, s, D₂Oにより交換可能なOH); C₉H₁₂N₄Oに対する理論分析値: C, 56.24; H, 6.29; N, 29.15. 元素分析: C, 55.97; H, 6.35; N, 29.12.

【0125】

【化 2 9】



B-2 R: H, Me, Et

【0126】<合成例 3 6> N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)アセトアミドオキシムの合成 (化 2 9 右上の化合物: R=メチル)

合成例 2 9 のアミジン(160 mg, 0.73 mmol)を乾燥MeOH(6 ml)に溶かし、NH₂OH · HCl(56 mg, 0.80 mmol)を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後 MeOHより再結晶し、白色針状晶の合成例 3 6 のアセトアミドオキシム(75.8 mg, 収率 43.5%)を得た。Mp 117-118° C; IR(KBr): cm⁻¹ 3380, 3130(NH or OH); FAB-MS: m/z 207 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.78 (4H, m, 6 および 7-H), 2.32 (3H,

s, Me), 2.50 (2H, m, 5-H), 2.67 (2H, m, 8-H), 7.95 (1H, s, D₂Oにより交換可能なNH), 8.43 (1H, s, 2-H), 10.52 (1H, s, D₂Oにより交換可能なOH); C₁₀H₁₄N₄Oに対する理論分析値: C, 58.24; H, 6.84; N, 27.17. 元素分析: C, 57.98; H, 6.77; N, 27.20.

<合成例 3 7> N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオンアミドオキシムの合成 (化 2 9 右上の化合物: R=エチル)

合成例 3 0 のアミジン(279 mg, 1.20 mmol)を乾燥MeOH(10 ml)に溶かし、NH₂OH · HCl(100 mg, 1.44 mmol)を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした

後、析出した固体を濾取し、水洗後 MeOHより再結晶し、白色結晶の合成例 3 7 のプロピオンアミドオキシム (110.3 mg, 収率 41.7%)を得た。Mp 200-203° C; IR (KBr): cm^{-1} 3380, 3130 (NH or OH); FAB-MS: m/z 221 (MH^+); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.06 (3H, t, $J = 7.4$, CH_2Me), 1.78 (4H, m, 6 および 7-H), 2.50 (2H, m, 5-H), 2.67 (2H, m, 8-H), 2.87 (2H, q, $J = 7.4$, CH_2Me), 7.89 (1H, s, D_2O により交換可能なNH), 8.43 (1H, s, 2-H), 10.60 (1H, s, D_2O により交換可能なOH); $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ に対する理論分析値: C, 59.98; H, 7.32; N, 25.44. 元素分析: C, 59.59; H, 7.17; N, 25.18.

<実施例 2 3> N-[2-([1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキセン-1-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化 2 9 : B-2-H)

合成例 3 5 のアミドオキシム (360 mg, 1.88 mmol) を乾燥 MeOH (50 ml) に溶かし、 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (782 mg, 11.25 mmol) を加え、24 時間還流した。溶媒を留去後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO_3 水溶液で弱アルカリ性にした後、 CHCl_3 で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル, 2 : 1) より分離した後、更に MeOHより再結晶し、白色針状晶の実施例 2 3 のホルムアミドオキシム (87.1 mg, 収率 22.3%)を得た。Mp 168-170° C; IR (KBr): cm^{-1} 3240, 3150 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 209 (MH^+); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.71 (4H, m, 4 および 5-H), 2.51 (2H, m, 3-H), 2.60 (2H, m, 6-H), 7.47 (1H, d, $J = 10$, D_2O の添加でシングレットに変化, $\text{NCH}=\text{NO}$), 8.99 (1H, s, 3'-オキサジアゾリル H), 10.43 (1H, s, D_2O により交換可能なOH), 11.09 (1H, d, $J=10$, D_2O により交換可能なNH); $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$ に対する理論分析値: C, 51.42; H, 5.81; N, 26.66. 元素分析: C, 51.34; H, 5.90; N, 26.78.

<実施例 2 4> N-[2-(3-メチル[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキセン-1-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化 2 9 : B-2- CH_3)

合成例 3 6 のアミドオキシム (63 mg, 0.31 mmol) を乾燥 MeOH (20 ml) に溶かし、 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (32 mg, 0.46 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO_3 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後、MeOHより再結晶し、白色針状晶の実施例 2 4 のホルムアミドオキシム (52 mg, 収率 76.6%)を得た。Mp 188-191° C; IR (KBr): cm^{-1} 3280, 3150 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 223 (MH^+); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.69 (4H, m, 4 および 5-H), 2.33 (3H, s, Me), 2.45 (2H, m, 3-H), 2.58 (2H, m, 6-H), 7.45 (1H, d, $J = 10$, D_2O の添加でシングレットに変化, $\text{NCH}=\text{NO}$), 10.36 (1H, s, D_2O により交換可能なOH), 11.06 (1H, d, $J=10$, D_2O により交換可能なNH); $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ に対する理論分析値: C, 54.00; H, 6.30; N, 25.20. 元素分析: C, 53.73; H, 6.24; N, 24.91.

<実施例 2 5> N-[2-(3-エチル[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキセン-1-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化 2 9 : B-2- C_2H_5)

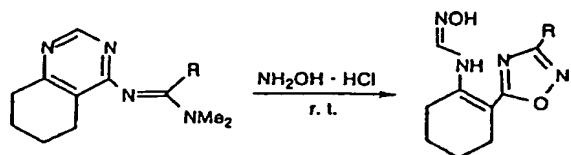
合成例 3 7 のアミドオキシム (25 mg, 0.11 mmol) を乾燥 MeOH (5 ml) に溶かし、 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (15 mg, 0.22 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO_3 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後、MeOHより再結晶し、白色針状晶の実施例 2 5 のホルムアミドオキシム (22.4 mg, 収率 83.5%)を得た。Mp 181-182° C; IR (KBr): cm^{-1} 3220br (NH or OH); FAB-MS: m/z 237 (MH^+); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.26 (3H, t, $J = 7.5$, CH_2Me), 1.69 (4H, m, 4 および 5-H), 2.45 (2H, m, 3-H), 2.58 (2H, m, 6-H), 2.70 (2H, q, $J = 7.5$, CH_2Me), 7.45 (1H, d, $J = 10$, D_2O の添加でシングレットに変化, $\text{NCH}=\text{NO}$), 10.37 (1H, s, D_2O により交換可能なOH), 11.6 (1H, d, $J = 10$, D_2O により交換可能なNH); $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ に対する理論分析値: C, 55.92; H, 6.83; N, 23.71. 元素分析: C, 55.73; H, 6.72; N, 23.55.

<実施例 2 6> N-[2-(3-フェニル[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキセン-1-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化 3 0 : B-2- C_6H_5)

合成例 3 1 のアミジン (63.7 mg, 0.13 mmol) を乾燥 MeOH (5 ml) に溶かし、 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (72 mg, 1.30 mmol) を加え、室温で 9 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO_3 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後、MeOHより再結晶し、白色針状晶の実施例 2 6 のホルムアミドオキシム (48.3 mg, 収率 74.8%)を得た。Mp 201-203° C; IR (KBr): cm^{-1} 3200, 3100 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 285 (MH^+); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.70 (4H, m, 4, 5-H), 2.49 (2H, m, 3-H), 2.62 (2H, m, 6-H), 7.55 (1H, d, $J = 10$, D_2O の添加でシングレットに変化, $\text{NCH}=\text{NO}$), 7.47-7.63 (3H, m, 3', 4', 5'-フェニル H), 8.12 (2H, dd, $J = 7.6$, 1.6, 2', 6'-フェニル H), 10.69 (1H, br s, D_2O により交換可能なOH), 11.62 (1H, d, $J = 10$, D_2O により交換可能な NH); $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ に対する理論分析値: C, 63.38; H, 5.63; N, 19.72. 元素分析: C, 63.43; H, 5.83; N, 19.83.

【0127】

【化 3 0】



B-2 R: フェニル, 4-クロロフェニル, 4-フルオロフェニル, 3-メチルフェニル

【0128】 <実施例 2 7> N-[2-[3-(4-クロロフェニル)[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]-シクロヘキセン-1-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化 3 0 : B-2

-C₆H₄Cl)

合成例 3 2 のアミジン (342 mg, 1.09 mmol) を乾燥 MeOH (5 ml) に溶かし、NH₂OH·HCl (453 mg, 6.54 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後、MeOH より再結晶し、白色針状晶の実施例 2 7 のホルムアミドオキシム (297.6 mg, 収率 85.9%) を得た。Mp 213-214 °C; IR (KBr): cm⁻¹ 3300 br, 3170 (NH or OH); FAB-MS: m/z 319 (M⁺), 321 (MH⁺+2); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.73 (4H, m, 4, 5-H), 2.52 (2H, m, 3-H), 2.64 (2H, m, 6-H), 7.57 (1H, d, J = 10, D₂O の添加でシングレットに変化, NC=H=NO), 7.60 (2H, d, J = 8.5, 3', 5'-フェニル H), 8.11 (2H, d, J = 8.5, 2', 6'-フェニル H), 10.69 (1H, s, D₂O により交換可能な OH), 11.61 (1H, d, J = 10, D₂O により交換可能な NH); C₁₅H₁₅ClN₄O₂ に対する理論分析値: C, 56.52; H, 4.73; N, 17.58. 元素分析: C, 56.33; H, 4.80; N, 17.44.

<実施例 2 8> N-[2-[3-(4-フルオロフェニル) [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル]-シクロヘキセン-1-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化 3 0 : B-2-C₆H₄F)
合成例 3 3 のアミジン (107.9 mg, 0.36 mmol) を乾燥 MeOH (5 ml) に溶かし、NH₂OH·HCl (151 mg, 2.17 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後、MeOH より再結晶し、白色針状晶の実施例 2 8 のホルムアミドオキシム (99.4 mg, 収率 90.9%) を得た。Mp 197-199 °C; IR (KBr): cm⁻¹ 3200 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 303 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.73 (4H, m, 4, 5-H), 2.51 (2H, m, 3-H), 2.64 (2H, m, 6-H), 7.37 (2H, d, J = 8.9, 3', 5'-フェニル H), 7.57 (1H, d, J = 9.9, D₂O の添加でシングレットに変化, NCH=NO), 8.17 (2H, m, 2', 6'-フェニル H), 10.68 (1H, s, D₂O により交換可能な OH), 11.60 (1H, d, J = 9.9, D₂O により交換可能な NH); C₁₅H₁₅FN₄O₂ に対する理論分析値: C, 59.60; H, 5.00; N, 18.53. 元素分析: C, 59.45; H, 5.07; N, 18.51. *

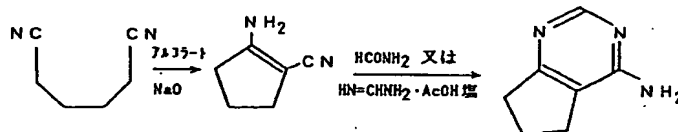
* <実施例 2 9> N-[2-[3-(3-メチルフェニル) [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル]-シクロヘキセン-1-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化 3 0 : B-2-C₆H₄CH₃)
合成例 3 4 のアミジン (117 mg, 0.40 mmol) を乾燥 MeOH (5 ml) に溶かし、NH₂OH·HCl (166 mg, 2.39 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後、MeOH より再結晶し、白色針状晶の実施例 2 9 のホルムアミドオキシム (101.4 mg, 収率 85.4%) を得た。Mp 205-206 °C; IR (KBr): cm⁻¹ 3340 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 299 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.73 (4H, m, 4, 5-H), 2.50 (3H, s, Me), 2.52 (2H, m, 3-H), 2.64 (2H, m, 6-H), 7.40 (2H, m, 4', 5'-フェニル H), 7.56 (1H, d, J = 10, D₂O の添加でシングレットに変化, NCH=NO), 7.88 (1H, m, 6'-フェニル H), 7.97 (1H, s, 2'-フェニル H), 10.74 (1H, s, D₂O により交換可能な OH), 11.66 (1H, d, J = 10, D₂O により交換可能な NH); C₁₆H₁₈N₄O₂·CH₃OH に対する理論分析値: C, 61.80; H, 6.71; N, 16.96. 元素分析: C, 62.04; H, 6.75; N, 17.16.

<合成例 3 8> N¹, N¹-ジメチル-N²-(6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [1, 2-d] ピリミジン-4-イル)ホルムアミジンの合成 (化 3 2 : R=H)

化 3 1 に示す反応式によって化 3 2 の左側に示す化合物を調製し、この化合物 (300 mg, 2.22 mmol) と N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (319 mg, 2.66 mmol) を乾燥トルエン (40 ml) 中、10 時間還流した。溶媒留去後、得られた残渣を n-ヘキサンより再結晶し、黄色針状晶の合成例 3 8 のホルムアミジン (389 mg, 収率 92%) を得た。Mp 73-74 °C; FAB-MS: m/z 191 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 2.11 (2H, m, 6-H), 2.95 (4H, m, 5-H および 7-H), 3.14 (6H, s, NMe₂), 8.57 (1H, s, CHNMe₂), 8.63 (1H, s, 2-H); C₁₀H₁₄N₄·1/5H₂O に対する理論分析値: C, 61.96; H, 7.49; N, 28.90. 元素分析: C, 62.28; H, 7.25; N, 29.08.

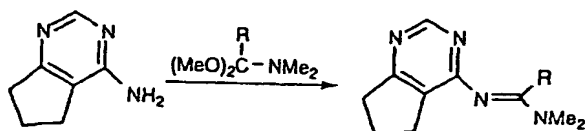
【0129】

【化 3 1】



【0130】

【化 3 2】



R: H, Me

【0131】 <合成例 3 9> N¹, N¹-ジメチル-N²-(6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [1, 2-d] ピリミジン-4-イル)

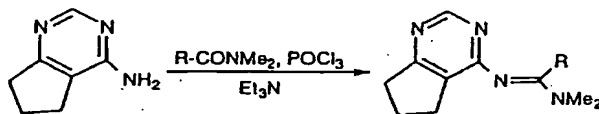
アセトアミジンの合成 (化 3 2 : R=メチル)

化 3 2 の左側に示した化合物 (350 mg, 2.59 mmol) と N, N-ジメチルアセトアミドジメチルアセタール (776 mg, 6.48 mmol) を乾燥トルエン (40 ml) 中、54 時間還流した。溶媒留去後、得られた残渣を中性アルミナカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル, 7 : 1) より分離し、無色油状物質の合成例 3 9 のアセトアミジン (244 mg, 収率 46.2%) を得た。FAB-MS: m/z 205 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 2.08 (2H, m, 6-H), 2.11 (3H, s, M

e), 2.78 (2H, t, J = 7.5, 5-H), 3.00 (2H, t, J = 7.4, 7-H), 3.12 (6H, s, NMe₂), 8.62 (1H, s, 2-H); C₁₁H₁₆N₄ · 1/12CH₃COOC₂H₅に対する理論分析値: C, 64.27; H, 7.88; N, 26.47. 元素分析: C, 63.94; H, 7.84; N, 26.63.

<合成例 40> N¹, N¹-ジメチル-N²-(6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [1, 2-d] ピリミジン-4-イル) プロピオンアミジジの合成 (化 33: R=エチル)

化 33 の左側に示した化合物 (2.50 g, 18.52 mmol) の CHCl₃ 溶液に N, N-ジメチルプロピオンアミド (2.06 g, 20.37 mmol) および POCl₃ (2.60 ml, 27.70 mmol) を加えた。次にトリエチルアミン (7.50 ml, 53.57 mmol) を加え、30 時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ で弱アルカリ性にした後、CHCl₃ で抽



【0133】 <合成例 41> N¹, N¹-ジメチル-N²-(6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [1, 2-d] ピリミジン-4-イル) ベンズアミジジの合成 (化 33: R=フェニル)

化 33 の左側に示した化合物 (0.50 g, 3.70 mmol) の CHCl₃ 溶液に N, N-ジメチルベンズアミド (0.61 g, 4.07 mmol) および POCl₃ (0.42 ml, 4.44 mmol) を加えた。次にトリエチルアミン (1.80 ml, 12.56 mmol) を加え、37 時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃ で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣を中性アルミナカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル, 2 : 1) より分離し、更に n-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色結晶の合成例 41 のベンズアミジジ (0.28 g, 収率 28.3%) を得た。Mp 113-115° C; FAB-MS: m/z 267 (MH⁺); 1H-NMR (CDCl₃): 1.93 (2H, m, 6-H), 2.61 (2H, t, J = 7.4, 5-H), 2.84 (2H, t, J = 7.4, 7-H), 3.07 (6H, s, NMe₂), 7.22 (5H, m, フェニル-H), 8.43 (1H, s, 2-H); C₁₆H₁₇N₄ · 1/10CH₃COOC₂H₅に対する理論分析値: C, 72.15; H, 6.81; N, 21.04. 元素分析: C, 71.90; H, 6.87; N, 20.81.

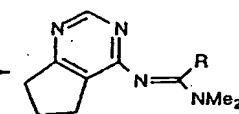
<合成例 42> N¹, N¹-ジメチル-N²-(6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [1, 2-d] ピリミジン-4-イル)-4-クロロベンズアミジジの合成 (化 33: R=4-クロロフェニル)

化 33 の左側に示した化合物 (3.00 g, 22.22 mmol) の CHCl₃ 溶液に N, N-ジメチル-4-クロロベンズアミド (4.49 g, 24.44 mmol) および POCl₃ (3.15 ml, 33.57 mmol) を加えた。次にトリエチルアミン (10.9 ml, 77.77 mmol) を加え、50 時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃ で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣を中性アルミナカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル, 6 : 1) より分離し、無色油状物質の合成例 42

* 出した。有機層を常法処理し、得られた残渣を中性アルミナカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン) より分離した後、更に石油エーテルより再結晶し、白色結晶の合成例 40 のプロピオンアミジジ (1.03 g, 収率 25.5%) を得た。Mp 58-59° C; FAB-MS: m/z 219 (MH⁺); 1H-NMR (CDCl₃): 1.11 (3H, t, J = 7.6, CH₂Me), 2.08 (2H, m, 6-H), 2.54 (2H, q, J = 7.6, CH₂Me), 2.77 (2H, t, J = 7.4, 5-H), 3.01 (2H, t, J = 7.4, 7-H), 3.12 (6H, s, NMe₂), 8.60 (1H, s, 2-H); C₁₂H₁₈N₄に対する理論分析値: C, 66.02; H, 8.31; N, 25.67. 元素分析: C, 65.83; H, 8.10; N, 25.71.

【0132】

【化 33】



のクロロベンズアミジジ (0.27 g, 収率 5.4%) を得た。F

AB-MS: m/z 301 (MH⁺), 303 (MH⁺+2); 1H-NMR (CDCl₃): 2.05 (2H, m, 6-H), 2.72 (2H, t, J = 7.5, 5-H), 2.90 (2H, t, J = 7.5, 7-H), 3.06 (6H, br s, NMe₂), 7.18 (2H, d, J = 8.7, 3', 5'-フェニル H), 7.28 (2H, d, J = 8.7, 2', 6'-フェニル H), 8.39 (1H, s, 2-H); C₁₆H₁₇ClN₄ · 1/10CH₃COOC₂H₅に対する理論分析値: C, 63.57; H, 5.75; N, 18.09. 元素分析: C, 63.57; H, 6.07; N, 18.08.

<合成例 43> N¹, N¹-ジメチル-N²-(6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [1, 2-d] ピリミジン-4-イル)-4-フルオロベンズアミジジの合成 (化 33: R=4-フルオロフェニル)

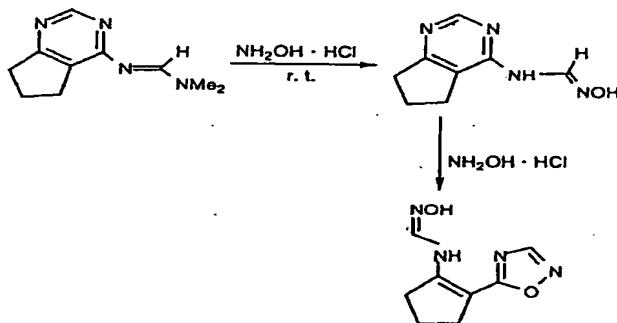
化 33 の左側に示した化合物 (3.20 g, 23.70 mmol) の CHCl₃ 溶液に N, N-ジメチル-4-フルオロベンズアミド (4.35 g, 26.07 mmol) および POCl₃ (3.35 ml, 35.70 mmol) を加えた。次にトリエチルアミン (9.95 ml, 71.07 mmol) を加え、20 時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃ で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣を中性アルミナカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル, 6 : 1) より分離した後、更に石油エーテルより再結晶し、白色結晶の合成例 43 のフルオロベンズアミジジ (1.353 g, 収率 20.1%) を得た。Mp 79-80° C; FAB-MS: m/z 285 (MH⁺); 1H-NMR (CDCl₃): 1.99 (2H, m, 6-H), 2.65 (2H, t, J = 7.5, 5-H), 2.88 (2H, t, J = 7.5, 7-H), 3.06 (6H, br s, NMe₂), 6.97 (2H, m, 3', 5'-フェニル H), 7.22 (2H, m, 2', 6'-フェニル H), 8.40 (1H, s, 2-H); C₁₆H₁₇FN₄に対する理論分析値: C, 67.59; H, 6.03; N, 19.70. 元素分析: C, 67.55; H, 6.14; N, 19.63.

<合成例 44> N¹, N¹-ジメチル-N²-(6, 7-ジヒドロ-5H-

シクロペンタ[1,2-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルベン
ズアミジンの合成 (化33: R=3-メチルフェニル)

化33の左側に示した化合物(500 mg, 3.70 mmol)のCHCl₃溶液にN,N-ジメチル-3-メチルベンズアミド(663 mg, 4.07 mmol)およびPOCl₃(0.40 ml, 4.26 mmol)を加えた。次にトリエチルアミン(0.90 ml, 6.43 mmol)を加え、43時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理し、得られた残渣を中性アルミナカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル, 3:1)より分離し、無色油状物質の合成例44のメチルベンズアミジン(91 mg, 収率9%)を得た。FAB-MS: m/z 281 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 1.93 (2H, m, 6-H), 2.26 (3H, s, Me), 2.61 (2H, t, J = 7.7, 5-H), 2.81 (2H, t, J = 7.7, 7-H), 3.00 (6H, s, NMe₂), 6.95-7.17 (4H, m, フェニル-H), 8.44 (1H, s, 2-H); C₁₇H₂₀N₄・1/3H₂Oに対する理論分析値: C, 71.24; H, 7.22; N, 19.56. 元素分析: C, 71.42; H, 7.17; N, 19.25.

<合成例45>N-(6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[1,2-d]



B-3 R: H

【0135】<実施例30>N-[2-(3-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロペンテン-1-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化34: B-3-H)

合成例45のアミドオキシム(58 mg, 0.33 mmol)を乾燥MeOH(15 ml)に溶かし、NH₂OH·HCl(136 mg, 1.96 mmol)を加え、3時間還流した。反応終了後、溶媒を留去後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後 MeOH より再結晶し、白色針状晶の実施例30のホルムアミドオキシム(54.2 mg, 収率85.7%)を得た。Mp 193-195°C; IR (KBr): cm⁻¹ 3260 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 195 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.01 (2H, m, 4-H), 2.74 (2H, t, J = 7.4, 3-H), 2.88 (2H, t, J = 7.4, 5-H), 7.35 (1H, d, J = 10.4, D₂Oの添加でシングレットに変化, NHCH=NOH), 8.59 (1H, s, 3'-オキサジアゾリル H), 9.98 (1H, d, J = 10.4, D₂Oにより交換可能なNH), 10.57 (1H, s, D₂Oにより交換可能なOH); C₈H₁₀N₄O₂・1/10H₂Oに対する理論分析値: C, 48.98; H, 5.20; N, 28.57. 元素分析: C, 49.07; H, 5.38; N, 28.64.

*d)ピリミジン-4-イル)ホルムアミドオキシムの合成 (化34右上の化合物: R=H)

合成例38のアミジン(220 mg, 1.16 mmol)を乾燥MeOH(10 ml)に溶かし、NH₂OH·HCl(96.7 mg, 1.39 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後 ジオキササン/MeOHより再結晶し、白色粉末状の合成例45のホルムアミドオキシム(178.5 mg, 収率86.6%)を得た。Mp 124-126°C; IR (KBr): cm⁻¹ 3410, 3190 (NH or OH); FAB-MS: m/z 179 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.01 (2H, m, 6-H), 2.84 (4H, m, 5 および 7-H), 7.94 (1H, d, J = 9.7, D₂Oの添加でシングレットに変化, NCH=NO), 8.49 (1H, s, 2-H), 8.62 (1H, d, J = 9.7, D₂Oにより交換可能なNH), 10.59 (1H, s, D₂Oにより交換可能なOH); C₈H₁₀N₄Oに対する理論分析値: C, 53.92; H, 5.66; N, 31.44. 元素分析: C, 53.72; H, 5.79; N, 31.14.

【0134】

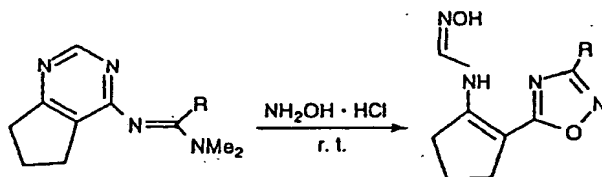
【化34】

<実施例31>N-[2-(3-メチル[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロペンテン-1-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化35: B-3-CH₃)

合成例39のアミジン(188 mg, 0.92 mmol)を乾燥MeOH(6 ml)に溶かし、NH₂OH·HCl(96 mg, 1.38 mmol)を加え、室温で9時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後 MeOH より再結晶し、淡黄色針状晶の実施例31のホルムアミドオキシム(98.7 mg, 収率51.5%)を得た。Mp 185-187°C; IR (KBr): cm⁻¹ 3240 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 209 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.00 (2H, m, 4-H), 2.33 (3H, s, Me), 2.70 (2H, t, J = 7.3, 3-H), 2.86 (2H, t, J = 7.3, 5-H), 7.33 (1H, d, J = 10.4, D₂Oの添加でシングレットに変化, NCH=NO), 9.89 (1H, d, J = 10.4, D₂Oにより交換可能なNH), 10.50 (1H, s, D₂Oにより交換可能なOH); C₉H₁₂N₄O₂・1/10H₂Oに対する理論分析値: C, 51.42; H, 5.81; N, 26.66. 元素分析: C, 51.50; H, 5.88; N, 26.85.

【0136】

* * 【化35】



【0137】<実施例32>N-[2-(3-エチル[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロペンテン-1-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化35: B-3-C₂H₅)
 合成例40のアミジン(0.42 g, 1.92 mmol)を乾燥MeOH (10 ml)に溶かし、NH₂OH·HCl (200 mg, 2.88 mmol)を加え、室温で28時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後 MeOH より再結晶し、白色針状晶の実施例32のホルムアミドオキシム(193.3 mg, 収率45.5%)を得た。Mp 155-158° C; IR(KBr): cm⁻¹ 3290 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 223 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.24 (3H, t, J = 7.5, CH₂Me), 2.00 (2H, m, 4-H), 2.70 (4H, m, 3-H および CH₂Me), 2.86 (2H, t, J = 7.4, 5-H), 7.34 (1H, d, J = 10.3, D₂Oの添加でシングレットに変化, NCH=NO), 10.04 (1H, d, J = 10.3, D₂Oにより交換可能なNH), 10.48 (1H, s, D₂Oにより交換可能なOH); C₁₀H₁₄N₄O₂に対する理論分析値: C, 54.04; H, 6.35; N, 25.21. 元素分析: C, 53.73; H, 6.35; N, 24.96.

<実施例33>N-[2-(3-フェニル[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロペンテン-1-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化35: B-3-フェニル)
 合成例41のアミジン(67.4 mg, 0.25 mmol)を乾燥MeOH (4 ml)に溶かし、NH₂OH·HCl (106 mg, 1.52 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後 MeOH より再結晶し、白色針状晶の実施例33のホルムアミドオキシム(62 mg, 収率90.6%)を得た。Mp 190-192° C; IR(KBr): cm⁻¹ 3260, 3200br, 3120 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 271 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.04 (2H, m, 4-H), 2.77 (2H, t, J = 7.5, 3-H), 2.91 (2H, t, J = 7.5, 5-H), 7.42 (1H, d, J = 10.4, D₂Oの添加でシングレットに変化, NCH=NO), 7.59 (3H, m, 3', 4', 5'-フェニル H), 8.07 (2H, m, 2', 6'-フェニル H), 10.36 (1H, d, J = 10.4, D₂Oにより交換可能なNH), 10.69 (1H, s, D₂Oにより交換可能なOH); C₁₄H₁₄N₄O₂ · 1/4H₂Oに対する理論分析値: C, 61.19; H, 5.32; N, 20.39. 元素分析: C, 61.36; H, 5.37; N, 20.45.

<実施例34>N-[2-(3-(4-クロロフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロペンテン-1-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化35: B-3-4-クロロフェニル)

合成例42のアミジン(190 mg, 0.63 mmol)を乾燥MeOH (6 ml)に溶かし、NH₂OH·HCl (264 mg, 3.79 mmol)を加え、室温で19時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後 MeOH より再結晶し、黄色針状晶の実施例34のホルムアミドオキシム(140.8 mg, 収率73.1%)を得た。Mp 200-203° C; IR(KBr): cm⁻¹ 3220, 3140 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 305 (MH⁺), 307 (MH⁺+2); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.04 (2H, m, 4-H), 2.77 (2H, t, J = 7.5, 3-H), 2.91 (2H, t, J = 7.5, 5-H), 7.43 (1H, d, J = 10.4, D₂Oの添加でシングレットに変化, NCH=NO), 7.65 (2H, m, 3', 5'-フェニル H), 8.05 (2H, m, 2', 6'-フェニル H), 10.27 (1H, d, J = 10.4, D₂Oにより交換可能なNH), 10.69 (1H, s, D₂Oにより交換可能なOH); C₁₄H₁₃ClN₄O₂に対する理論分析値: C, 55.18; H, 4.30; N, 18.39. 元素分析: C, 55.23; H, 4.49; N, 18.39.

<実施例35>N-[2-(3-(4-フルオロフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロペンテン-1-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化35: B-3-4-フルオロフェニル)

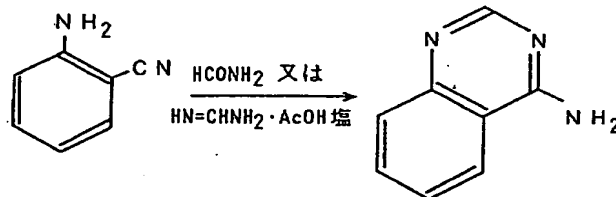
合成例43のアミジン(291.7 mg, 1.03 mmol)を乾燥MeOH (10 ml)に溶かし、NH₂OH·HCl (430 mg, 6.18 mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後 MeOH より再結晶し、黄色結晶の実施例35のホルムアミドオキシム(202.9 mg, 収率69%)を得た。Mp 206-209° C; IR(KBr): cm⁻¹ 3280, 3180 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 289 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.04 (2H, m, 4-H), 2.77 (2H, t, J = 7.4, 3-H), 2.91 (2H, t, J = 7.4, 5-H), 7.40 (2H, m, 3', 5'-フェニル H), 7.41 (1H, d, J = 10, D₂Oの添加でシングレットに変化, NCH=NO), 8.09 (2H, m, 2', 6'-フェニル H), 10.29 (1H, d, J = 10, D₂Oにより交換可能なNH), 10.69 (1H, s, D₂Oにより交換可能なOH); C₁₄H₁₃FN₄O₂に対する理論分析値: C, 58.33; H, 4.55; N, 19.44. 元素分析: C, 58.04; H, 4.71; N, 19.25.

<実施例36>N-[2-(3-(3-メチルフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロペンテン-1-イル]ホルムアミドオキシムの合成 (化35: B-3-3-メチルフェニル)

合成例44のアミジン(182 mg, 0.65 mmol)を乾燥MeOH

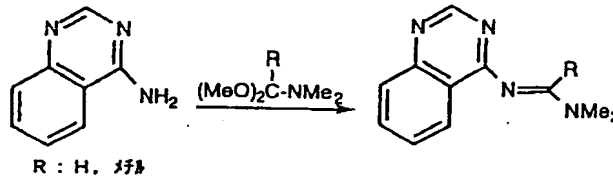
H (8 ml) に溶かし、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (361 mg, 5.2 mmol) を加え、室温で 22 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO_3 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した固体を濾取し、水洗後 MeOH より再結晶し、白色針状晶の実施例 36 のホルムアミドオキシム (146 mg, 収率 79.1%) を得た。Mp 193-194°C; IR (KBr): cm^{-1} 3240, 3120 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 285 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2.05 (2H, m, 4-H), 2.40 (3H, s, Me), 2.77 (2H, t, $J = 7.4$, 3-H), 2.91 (2H, t, $J = 7.4$, 5-H), 7.42 (1H, d, $J = 10.3$, D_2O の添加でシングレットに変化, NCH=NO), 7.45 (2H, m, 3', 4'-フェニル H), 7.85 (1H, m, 6'-フェニル H), 7.91 (1H, s, 2'-フェニル H), 10.46 (1H, d, $J = 10.3$, D_2O により交換可能な NH), 10.72 (1H, s, D_2O により交換可能な OH); $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ に対する理論分析値: C, 62.52; H, 5.70; N, 19.45. 元素分析: C, 62.80; H, 5.87; N, 19.45.

<合成例 46> N^1, N^1 -ジメチル- N^2 -(4-キナゾリニル)ホ*



【0139】

※ ※ 【化37】



R: H, Me

【0140】<合成例 47> N^1, N^1 -ジメチル- N^2 -(4-キナゾリニル)アセトアミジンの合成 (化37: R=メチル)

化37の左側に示した化合物 (0.4 g, 2.76 mmol) と N, N -ジメチルアセトアミドジメチルアセタール (0.55 g, 4.14 mmol) を乾燥トルエン (30 ml) 中、12時間還流した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/酢酸エチル, 2:5) より分離し、白色結晶の合成例 47 のアセトアミジン (0.32 g, 収率 54.3%) を得た。Mp 76-78°C; FAB-MS: m/z 215 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.30 (3H, s, Me), 3.25 (6H, s, NMe_2), 7.48 (1H, td, $J = 7.6$, 1.4, 6-H), 7.77 (1H, td, $J = 7.6$, 1.4, 7-H), 7.90 (1H, d, $J = 8.2$, 5-H), 8.21 (1H, dd, $J = 8.2$, 1.4, 8-H), 8.80 (1H, s, 2-H); $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4$ に対する理論分析値: C, 67.27; H, 6.59; N, 26.15. 元素分析: C, 67.21; H, 6.52; N, 26.08.

<合成例 48> N^1, N^1 -ジメチル- N^2 -(4-キナゾリニル)プロピオンアミジンの合成 (化38: R=エチル)

50

*ルムアミジンの合成 (化37: R=H)

化36に示す反応式によって化37の左側に示す化合物を調製し、この化合物 (0.40 g, 2.76 mmol) と N, N -ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (0.39 g, 3.31 mmol) を乾燥トルエン (30 ml) 中、8時間還流した。溶媒留去後、得られた残渣を n -ヘキサンより再結晶し、白色結晶の合成例 45 のホルムアミジン (0.41 g, 収率 75%) を得た。Mp 75-76°C; FAB-MS: m/z 200 (MH^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.27 および 3.31 (each 3H, s, NMe_2), 7.53 (1H, td, $J = 6.8$, 1.5, 6-H), 7.81 (1H, td, $J = 6.8$, 1.5, 7-H), 7.92 (1H, d, $J = 7.8$, 5-H), 8.52 (1H, dd, $J = 8.4$, 1.4, 8-H), 8.80 (1H, s, 2-H), 8.90 (1H, s, N=CHNMe_2); $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4$ に対する理論分析値: C, 65.98; H, 6.04; N, 27.98. 元素分析: C, 65.76; H, 6.07; N, 27.98.

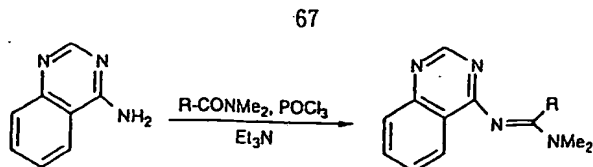
【0138】

【化36】

化38の左側に示した化合物 (2.20 g, 15.17 mmol) を乾燥 CHCl_3 (50 ml) に溶かした後、 N, N -ジメチルプロピオンアミド (1.69 g, 16.69 mmol) および POCl_3 (2.15 ml, 22.91 mmol) を加えた。次にトリエチルアミン (6.40 ml, 45.71 mmol) を加え、30時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO_3 水溶液で弱アルカリ性にした後、 CHCl_3 で抽出した。有機層を常法処理して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/アセトン, 4:1) より分離し、無色油状物質の合成例 48 のプロピオンアミジン (0.83 g, 収率 24%) を得た。FAB-MS: m/z 229 (MH^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.14 (3H, t, $J = 7.6$, CH_2Me), 2.68 (2H, q, $J = 7.6$, CH_2Me), 3.21 (6H, s, NMe_2), 7.45 (1H, m, 6-H), 7.75 (1H, m, 7-H), 7.84 (1H, d, $J = 8.3$, 5-H), 8.17 (1H, dd, $J = 8.3$, 1.4, 8-H), 8.83 (1H, s, 2-H).

【0141】

【化38】



R: 1-フェニル, 2-フェニル, 4-クロロフェニル, 4-フルオロフェニル, 3-メチルフェニル

【0142】<合成例49>N¹,N¹-ジメチル-N²-(4-キナゾリニル)ベンズアミジンの合成(化38: R=フェニル)

化38の左側に示した化合物(200 mg, 1.38 mmol)を乾燥CHCl₃(20 ml)に溶かした後、N,N-ジメチルベンズアミド(245 mg, 1.66 mmol)およびPOCl₃(0.20 ml, 2.13 mmol)を加えた。次にトリエチルアミン(0.65 ml, 4.64 mmol)を加え、26時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル, 2:1)より分離した後、更にn-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色結晶の合成例49のベンズアミジン(65.7 mg, 収率17.3%)を得た。Mp 78-79℃; FAB-MS: m/z 277 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 3.78 および 3.54 (each 3H, s, NMe₂), 7.47 (3H, m, 3',4',5'-フェニル H), 7.69 (3H, m, 6-H および 2',6'-フェニル H), 7.92 (1H, t, J=8.4, 7-H), 8.17 (1H, d, J=8.4, 5-H), 8.30 (1H, s, 2-H), 8.37 (1H, d, J=7.7, 8-H); C₁₇H₁₆N₄に対する理論分析値: C, 73.89; H, 5.84; N, 20.28. 元素分析: C, 73.93; H, 6.15; N, 20.25.

<合成例50>N¹,N¹-ジメチル-N²-(4-キナゾリニル)-4-クロロベンズアミジンの合成(化38: R=4-クロロフェニル)

化38の左側に示した化合物(2.00 g, 13.79 mmol)を乾燥CHCl₃(60 ml)に溶かした後、N,N-ジメチル-4-クロロベンズアミド(2.78 g, 15.17 mmol)およびPOCl₃(1.95 ml, 20.78 mmol)を加えた。次にトリエチルアミン(7.25 ml, 51.79 mmol)を加え、39時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル, 1:1)より分離し、無色油状物質の合成例50のクロロベンズアミジン(0.36 g, 収率8.3%)を得た。FAB-MS: m/z 311 (MH⁺), 313 (MH⁺+2); ¹H-NMR (CDCl₃): 3.03および 3.36 (each 3H, br s, NMe₂), 7.21 (4H, s, フェニル-H), 7.52 (1H, m, 6-H), 7.77 (1H, m, 7-H), 7.85 (1H, dd, J=8.3, 1.3, 5-H), 8.25 (1H, dd, J=8.3, 1.3, 8-H), 8.52 (1H, s, 2-H); C₁₇H₁₅ClN₄・1/4CH₃COOC₂H₅に対する理論分析値: C, 64.91; H, 5.11; N, 16.83. 元素分析: C, 65.19; H, 5.39; N, 16.86.

<合成例51>N¹,N¹-ジメチル-N²-(4-キナゾリニル)-4-フルオロベンズアミジンの合成(化38: R=4-フル

オロフェニル)

化38の左側に示した化合物(2.20 g, 15.17 mmol)を乾燥CHCl₃(60 ml)に溶かした後、N,N-ジメチル-4-フルオロベンズアミド(2.79 g, 16.69 mmol)およびPOCl₃(2.15 ml, 22.91 mmol)を加えた。次にトリエチルアミン(6.40 ml, 45.71 mmol)を加え、36時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル, 1:1)より分離し、無色油状物質の合成例51のフルオロベンズアミジン(0.45 g, 収率10.1%)を得た。FAB-MS: m/z 295 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 3.06 および 3.37 (each 3H, br s, NMe₂), 6.93 (2H, m, 3',5'-フェニル H), 7.25 (2H, m, 2',6'-フェニル H), 7.53 (1H, m, 6-H), 7.77 (1H, m, 7-H), 7.86 (1H, dd, J=8.3, 1.3, 5-H), 8.25 (1H, dd, J=8.3, 1.3, 8-H), 8.51 (1H, s, 2-H); C₁₇H₁₅FN₄・1/5CH₃COOC₂H₅に対する理論分析値: C, 68.48; H, 5.32; N, 17.95. 元素分析: C, 68.29; H, 5.63; N, 18.06.

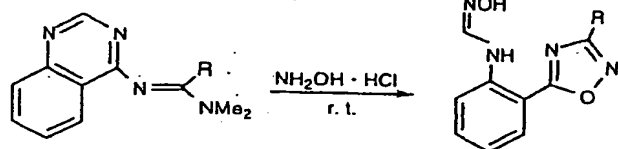
<合成例52>N¹,N¹-ジメチル-N²-(4-キナゾリニル)-3-メチルベンズアミジンの合成(化38: R=3-メチルフェニル)

化38の左側に示した化合物(2.15 g, 14.83 mmol)を乾燥CHCl₃(60 ml)に溶かした後、N,N-ジメチル-3-メチルベンズアミド(2.66 g, 16.31 mmol)およびPOCl₃(1.70 ml, 18.11 mmol)を加えた。次にトリエチルアミン(6.25 ml, 44.64 mmol)を加え、24時間還流した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、CHCl₃で抽出した。有機層を常法処理して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル/アセトン, 1:3:1)より分離した後、更にn-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色針状晶の合成例52のメチルベンズアミジン(0.59 g, 収率13.8%)を得た。Mp 89-90℃; FAB-MS: m/z 291 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 2.21 (3H, s, Me), 2.99 および 3.32 (each 3H, br s, NMe₂), 6.96 (1H, m, 4'-フェニル H), 7.06 (3H, m, 2',5',6'-フェニル H), 7.49 (1H, td, J=7.3, 1.7, 6-H), 7.68-7.81 (2H, m, 5 および 7-H), 8.24 (1H, d, J=7.4, 8-H), 8.56 (1H, s, 2-H); C₁₈H₁₈N₄・1/2H₂Oに対する理論分析値: C, 72.32; H, 6.40; N, 18.72. 元素分析: C, 72.06; H, 6.44; N, 18.64.

<実施例37>N-[2-([1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-1-フェニル]ホルムアミドオキシムの合成(化39: C-H)

合成例45のアミジン(145 mg, 0.73 mmol)を乾燥MeOH(10 ml)に溶かし、NH₂OH・HCl(61 mg, 0.87 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した結晶を濾取し、水洗後、MeOHより再結晶し、白色

針状晶の実施例 37 のホルムアミドオキシム (53.4 mg, 収率 36.1%) を得た。Mp 165-167°C; IR (KBr): cm^{-1} 3130, 3260 (NH or OH); FAB-MS: m/z 205 (MH^+); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 7.09 (1H, td, $J = 7.1, 1.9, 4\text{-H}$), 7.55-7.67 (2H, m, 3,5-H), 7.92 (1H, d, $J = 10.1$, D_2O の添加でシングレットに変化, NCH=NOH), 8.08 (1H, d, $J = 7.6, 6\text{-H}$), 9.29 (1H, s, 3'-オキサジアゾリル H), *



C R: H, メチル, エチル, n-ブチル, 4-クロロフェニル, 4-フルオロフェニル, 3-フルオロフェニル

【0144】<実施例 38>N-[2-(3-メチル[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-1-フェニル]ホルムアミドオキシムの合成 (化 39: C-CH₃)

合成例 46 のアミジン (250 mg, 1.17 mmol) を乾燥 MeOH (8 ml) に溶かし、NH₂OH·HCl (122 mg, 1.76 mmol) を加え、室温で 19 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した結晶を濾取し、水洗後、MeOH より再結晶し、白色針状晶の実施例 38 のホルムアミドオキシム (166.3 mg, 収率 65%) を得た。Mp 189-191°C; IR (KBr): cm^{-1} 3220 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 219 (MH^+); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.45 (3H, s, Me), 7.07 (1H, td, $J = 7.2, 1.9, 4\text{-H}$), 7.61 (2H, m, 3,5-H), 7.90 (1H, d, $J = 10$, D_2O の添加でシングレットに変化, NCH=NO), 8.02 (1H, d, $J = 7.7, 6\text{-H}$), 10.41 (1H, s, D_2O により交換可能な OH), 10.54 (1H, d, $J = 10$, D_2O により交換可能な NH); C₁₆H₁₆N₄O₂ に対する理論分析値: C, 54.99; H, 4.58; N, 25.66. 元素分析: C, 54.61; H, 4.80; N, 25.49.

<実施例 39>N-[2-(3-エチル[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-1-フェニル]ホルムアミドオキシムの合成 (化 39: C-C₂H₅)

合成例 47 のアミジン (360 mg, 1.58 mmol) を乾燥 MeOH (8 ml) に溶かし、NH₂OH·HCl (220 mg, 3.16 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した結晶を濾取し、水洗後、MeOH より再結晶し、白色針状晶の実施例 39 のホルムアミドオキシム (277 mg, 収率 75%) を得た。Mp 189-190°C; IR (KBr): cm^{-1} 3240, 3130, 3170 (NH or OH); FAB-MS: m/z 233 (MH^+); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.32 (3H, t, $J = 7.5$, CH₂Me), 2.82 (2H, q, $J = 7.5$, CH₂Me), 7.05 (1H, td, $J = 7.2, 1.9, 4\text{-H}$), 7.61 (2H, m, 3,5-H), 7.90 (1H, d, $J = 10.1$, D_2O の添加でシングレットに変化, NCH=NO), 8.02 (1H, d, $J = 8.2, 6\text{-H}$), 10.41 (1H, s, D_2O により交換可能な OH), 10.71 (1H, d, $J = 10.1$, D_2O により交換可能な NH); C₁₇H₁₈N₄O₂ に対する理論分析値: C, 56.89; H, 5.00

*10.46 (1H, s, D_2O により交換可能な OH), 10.55 (1H, d, $J = 10.1$, D_2O により交換可能な NH); C₁₆H₁₆N₄O₂ に対する理論分析値: C, 52.94; H, 3.95; N, 27.44. 元素分析: C, 52.69; H, 4.19; N, 27.35.

【0143】

【化 39】

21; N, 24.12. 元素分析: C, 56.65; H, 5.30; N, 23.97.

<実施例 40>N-[2-(3-フェニル[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-1-フェニル]ホルムアミドオキシムの合成 (化 39: C-C₆H₅)

合成例 48 のアミジン (41 mg, 0.15 mmol) を乾燥 MeOH (5 ml) に溶かし、NH₂OH·HCl (63 mg, 0.9 mmol) を加え、室温で 48 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した結晶を濾取し、水洗後、MeOH より再結晶し、白色粉末状の実施例 40 のホルムアミドオキシム (9.9 mg, 収率 24%) を得た。Mp 250-253°C; IR (KBr): cm^{-1} 3220 br (NH or OH); EI-MS: m/z 280 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 7.11 (1H, t, $J = 6.7, 4\text{-H}$), 7.55-7.72 (5H, m, 3,5-H および 3',4',5'-フェニル H), 8.01 (1H, d, $J = 10$, D_2O の添加でシングレットに変化, NCH=NO), 8.15 (1H, d, $J = 6.8, 6\text{-H}$), 8.20 (2H, d, $J = 7.4, 2',6'\text{-フェニル H}$), 10.67 (1H, s, D_2O により交換可能な OH), 11.81 (1H, d, $J = 10$, D_2O により交換可能な NH); C₁₅H₁₂N₄O₂ に対する理論分析値: C, 64.28; H, 4.32; N, 19.99. 元素分析: C, 64.03; H, 4.59; N, 19.68.

<実施例 41>N-[2-[3-(4-クロロフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-1-フェニル]ホルムアミドオキシムの合成 (化 39: C-C₆H₄Cl)

合成例 49 のアミジン (257 mg, 0.83 mmol) を乾燥 MeOH (10 ml) に溶かし、NH₂OH·HCl (345 mg, 4.97 mmol) を加え、室温で 19 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した結晶を濾取し、水洗後、MeOH より再結晶し、白色針状晶の実施例 41 のホルムアミドオキシム (85.2 mg, 収率 33%) を得た。Mp 245-247°C; IR (KBr): cm^{-1} 3220, 3140 br (NH or OH); FAB-MS: m/z 315 (MH^+), 317 ($\text{MH}^+ + 2$); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 7.11 (1H, td, $J = 7.4, 1.4, 4\text{-H}$), 7.67 (4H, m, 3,5-H および 3',5'-フェニル H), 8.01 (1H, d, $J = 9.9$, D_2O の添加でシングレットに変化, NCH=NO), 8.10 (1H, dd, $J = 7.8, 1.4, 6\text{-H}$), 8.16 (2H, d, $J = 8.5, 2',6'\text{-フェニル H}$), 10.64 (1

H, s, D₂Oにより交換可能なOH), 11.04 (1H, d, J = 9.9, D₂Oにより交換可能なNH); C₁₅H₁₁ClN₄O₂に対する理論分析値: C, 57.24; H, 3.52; N, 17.80. 元素分析: C, 57.03; H, 3.84; N, 17.65.

<実施例42> N-[2-[3-(4-フルオロフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-1-フェニル]ホルムアミドオキシムの合成 (化39: C-C₆H₄F)

合成例50のアミジン(468 mg, 1.59 mmol)を乾燥MeOH(10 ml)に溶かし、NH₂OH・HCl(664 mg, 9.55 mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した結晶を濾取し、水洗後、MeOHより再結晶し、白色針状晶の実施例42のホルムアミドオキシム(124.8 mg, 収率26.3%)を得た。Mp 165-168°C; IR (KBr): cm⁻¹ 3220, 3130br (NH or OH); FAB-MS: m/z 299 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 7.07 (1H, td, J = 7.3, 1.7, 4-H), 7.42 (2H, t, J = 8.9, 3', 5'-フェニル H), 7.65 (2H, m, 3, 5-H), 8.00 (1H, d, J = 10, D₂Oの添加でシングレットに変化, NCH=NO), 8.10 (1H, dd, J = 7.7, 6-H), 8.24 (2H, m, 2', 6'-フェニル H), 10.63 (1H, s, D₂Oにより交換可能なOH), 11.04 (1H, d, J = 10, D₂Oにより交換可能なNH); C₁₅H₁₁FN₄O₂に対する理論分析値: C, 60.40; H, 3.72; N, 18.78. 元素分析: C, 60.23; H, 4.07; N, 18.78.

<実施例43> N-[2-[3-(3-メチルフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-1-フェニル]ホルムアミドオキシム(35g)の合成 (化39: C-C₆H₄CH₃)

合成例51のアミジン(186.7 mg, 0.64 mmol)を乾燥MeOH(15 ml)に溶かし、NH₂OH・HCl(447 mg, 6.4 mmol)を加え、室温で9時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和NaHCO₃水溶液で弱アルカリ性にした後、析出した結晶を濾取し、水洗後、MeOHより再結晶し、白色針状晶の実施例43のホルムアミドオキシム(74.4 mg, 収率39%)を得た。Mp 255-257°C; IR (KBr): cm⁻¹ 3210br (NH or OH); FAB-MS: m/z 295 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): 7.10 (1H, t, J = 6.7, 4-H), 7.46 (2H, m, 4', 5'-フェニル H), 7.68 (2H, m, 3, 5-H), 8.02 (1H, d, J = 10, D₂Oの添加でシングレットに変化, NCH=NO), 8.06 (3H, m, 6-H および 2', 6'-フェニル H), 10.74 (1H, s, D₂Oにより交換可能なOH), 11.12 (1H, d, J = 10, D₂Oにより交換可能なNH); C₁₆H₁₄N₄O₂に対する理論分析

* 値: C, 65.30; H, 4.80; N, 19.04. 元素分析: C, 65.02; H, 4.94; N, 18.89.

<AGE生成抑制剤のスクリーニング>上記で合成したオキサジアゾール基を有するホルムアミドオキシム誘導体を候補化合物として、AGEsの1つであるペントシジンの生成量を指標に抑制剤のスクリーニングを以下の方法で行った。

【0145】蛋白質(ウシ血清アルブミン:BSA)30mg/mlと、糖(L(+))アラビノース)10mMと、リン酸ナトリウム緩衝液(pH7.4, 0.1M)との反応系(最終容量0.5ml)に候補化合物を加えて37°Cで2週間反応を行い、ペントシジンの生成量を指標に蛋白質の糖化反応を抑制する強さを評価した。候補化合物は全てジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解して100mM溶液とし、反応液中での化合物濃度が2mMとなるように添加した。但し、反応液全量の1/50容量を添加した。100mM溶液が調製できない場合は、溶媒量を2倍量、次いで4倍量として溶解した。この場合(50mM溶液あるいは25mM溶液)は、添加量を反応液全量の1/25容量とした(反応液中の化合物濃度は、前者は2mM、後者は1mMとなる)。尚、溶媒量を規定の4倍量まで増やしても化合物が溶媒に溶けない場合は、そのまま試験に供した。

【0146】抑制効果の評価は、候補化合物と同時に反応させた陽性対照(アミノグアニジン)と比較することにより行った。

【0147】ペントシジンの測定は、以下のように行った。蛋白質上に生成したペントシジンを遊離させるため、反応後の試料にトリクロロ酢酸を加えて蛋白質を沈澱させて回収し、乾燥させた後、6N-HCl溶液中にて110°C、16時間加水分解を行った。遊離したペントシジンは、蛍光検出器を用いたHPLC(ODS C18、4.6×250mm、335nm、385nm)により、0.1%トリフルオロ酢酸添加蒸留水/0.08%トリフルオロ酢酸添加80%アセトニトリルを移動相とするグラジエント法(30分間、1.0ml/分)により測定した。

【0148】抑制率の算出は、化合物を溶解させる溶媒として用いたDMSOのみを添加した場合のペントシジン生成量および候補化合物添加時のペントシジン生成量から以下の数1に基づいて算出した。

【0149】

【数1】

$$\text{抑制率(\%)} = \left[1 - \frac{\text{化合物添加時のペントシジン生成量 (pmol/mL)}}{\text{溶媒添加時のペントシジン生成量 (pmol/mL)}} \right] \times 100$$

【0150】表1にAGEs生成抑制剤のスクリーニングの結果を示した。上記各実施例で合成した43の化合物には、共通の構造が存在する。抑制効果の有無および抑制の強さは、共通して存在する五員環の3位に結合する特性基Rが関連していると考えられ、Rが飽和脂肪族炭化水素基の場合と芳香族炭化水素基の場合とで比較すると、飽和脂肪族炭化水素基の方が抑制作用を示すもの

が多く見られた。

【0151】更に、この飽和脂肪族炭化水素基が水素、メチル基およびエチル基の3種が全て揃っているグループA-2、A-3、B-2、B-3およびCについて抑制作用を比較すると、何れの場合も水素>メチル基>エチル基の順に抑制作用が弱くなるか、あるいは、促進傾向が表れており、エチル基が付くと明らかな促進作用を

示す場合もあった。特に、Rが水素の場合に強い抑制作用が見られる場合が多いことが分かる。また、グループB-1は例外的で、Rがメチル基、エチル基の何れの場合も比較強い抑制作用を示していた。

【0152】

【表1】

表1 特性基と抑制率の関係

特性基	抑制率(%) (+: 抑制、-: 促進)						
	-H	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₄ CH ₃	-C ₆ H ₄ Cl
A-1	—	—	—	—	-5.8	—	-3.2
A-2	+50.1	-3.4	-14.3	-6.2	-1.0	-12.7	-2.1
A-3	+60.8	-18.2	-35.3	-19.2	-4.2	-19.7	-13.7
B-1	—	+57.3	+51.4	+4.6	+9.0	+11.3	+0.1
B-2	+20.3	+8.5	+0.8	+3.0	+50.4	-3.3	+0.1
B-3	+43.7	-14.5	-12.9	+5.8	+2.7	+9.0	+2.8
C	+72.0	+11.1	+4.7	+1.6	+5.1	+4.2	+3.2

【0153】

【発明の効果】本発明により、効果的にAGEs、ALEs等の蛋白修飾物の生成を抑制する蛋白修飾物生成抑制剤が提供される。特に、腎障害、腎症、神経障害、網膜症、白内障等の糖尿病合併症、動脈硬化、透析合併症※

※である透析アミロイドーシス、腹膜透析患者における腹膜硬化症、中枢神経疾患であるアルツハイマー病、ビック病、パーキンソン病、リウマチ性関節炎、日光弾性線維症、老化等に対して、予防および/または治療用の薬剤が、本発明により提供され得る。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷

識別記号

F I

テマコード(参考)

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/00

// C 0 7 D 271/06

C 0 7 D 271/06

413/04

413/04

(72) 発明者 瀬川 智一

兵庫県神戸市須磨区神の谷1-1-80-102

(72) 発明者 山本 知史

大阪府堺市鳳東町6-601-1-5005

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB02 AC05 AD01 AE03
FA04 FA07 FA13 FB01 FC01
4C063 AA01 BB01 CC80 CC96 DD58
EE01
4C086 AA01 BC71 GA02 GA03 MA04
NA14 ZA03 ZA16 ZA45 ZA51
ZA81 ZC35